

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2003 年 8 月 28 日 (28.08.2003)

PCT

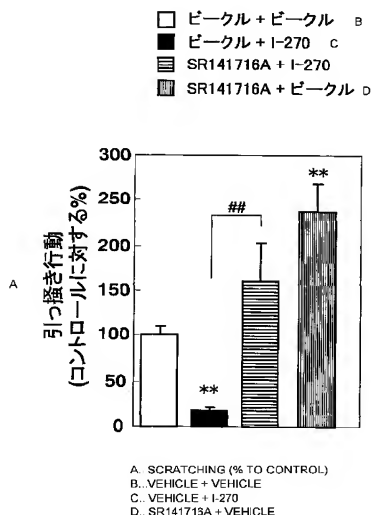
(10) 国際公開番号  
WO 03/070277 A1

- (51) 国際特許分類<sup>7</sup>: A61K 45/00, 31/426, 31/435, 31/436, 31/4375, 31/4412, 31/4427, 31/4439, 31/4523, 31/4704, 31/4709, 31/4745, 31/506, 31/5377, 31/54, 31/541, 31/5415, 31/547, A61P 17/04
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 塩野義製薬株式会社 (SHIONOGI & CO., LTD.) [JP/JP]; 〒541-0045 大阪府 大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号 Osaka (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP03/01725
- (72) 発明者; および
- (22) 国際出願日: 2003 年 2 月 18 日 (18.02.2003)
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 安井 潔 (YASUI, Kiyoshi) [JP/JP]; 〒561-0825 大阪府 豊中市 二葉町 3 丁目 1 番 1 号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP). 森岡 靖英 (MORIOKA, Yasuhide) [JP/JP]; 〒561-0825 大阪府 豊中市 二葉町 3 丁目 1 番 1 号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP). 花崎 浩二 (HANASAKI, Kohji) [JP/JP]; 〒553-0002 大阪府 大阪市福島区 鷺洲 5 丁目 1 2 番 4 号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP).
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願2002-41408 2002 年 2 月 19 日 (19.02.2002) JP

[続葉有]

(54) Title: ANTIPRURITICS

(54) 発明の名称: 抗搔痒剤



(57) Abstract: It is intended to provide antipruritics (drugs to control itching, anti-itch agents and drugs to stop itching). It is found out that a compound having a cannabinoid receptor agonism shows an antipruritic effect.

(57) 要約:

抗搔痒剤（痒みの抑制剤、止痒剤、鎮痒剤）を提供する。

カンナビノイド受容体アゴニスト作用を有する化合物に、抗搔痒作用があることを見い出した。



(74) 代理人: 山内 秀晃, 外(YAMAUCHI,Hideaki et al.);  
〒553-0002 大阪府 大阪市福島区 鷺洲 5 丁目 1 2 番  
4 号 塩野義製薬株式会社 知的財産部 Osaka (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,  
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,  
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,  
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,  
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ,  
OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ,  
TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA,  
ZM, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ,  
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM,  
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許  
(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,  
GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), OAPI  
特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,  
MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される  
各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語  
のガイダンスノート」を参照。

## 明細書

## 抗搔痒剤

## 5 技術分野

本発明は、抗搔痒剤、更に詳しくは、カンナビノイド受容体アゴニスト作用を有する化合物を有効成分として含有する抗搔痒剤に関する。

## 背景技術

10 浮腫などの炎症反応の他に、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎などの疾患では、痒みが発現することが知られている。痒みは、アトピー性皮膚炎や蕁麻疹といったアレルギー性皮膚疾患の主訴であるとともに、腎透析を必要とする慢性腎不全や胆汁鬱滞性の慢性肝炎などの全身性疾患でも認められる症状である。

15 現在は、抗搔痒剤として抗ヒスタミン薬が使用されているが、浮腫や蕁麻疹の痒みに効果はあるものの、それ以外の痒みに対する効果は決して十分とは言えず、強力な抗搔痒剤（痒みの抑制剤、止痒剤、鎮痒剤）の開発が待たれている。

また、痒みに伴う行動、例えば、引っ掻き行動、殴打などは、上記疾患の症状を悪化させることもありうる。従って、抗搔痒剤は、痒みに伴う行動により二次的に発生する疾患、例えば、白内障、網膜剥離、炎症、感染、睡眠障害などの予防剤または治療剤としても期待できる。

一方、カンナビノイドは、1960年にマリファナの活性物質の本体として発見され、その作用は、中枢神経系作用（幻覚、多幸感、時間空間感覚の混乱）、および末梢細胞系作用（免疫抑制、抗炎症、鎮痛作用）であることが見出された。

25 その後、内在性カンナビノイド受容体アゴニストとして、アラキドン酸含有リン脂質から産生されるアナンダミドや2-アラキドノイルグリセロールが発見され、これら内在性アゴニストは、中枢神経系作用及び末梢細胞系作用を発現する

ことが知られている。

カンナビノイド受容体としては、1990年にカンナビノイド1型受容体が発見され、脳などの中枢神経系に分布することがわかり、そのアゴニストは神経伝達物質の放出を抑制し、幻覚などの中枢作用を示すことがわかった。また、1993年にはカンナビノイド2型受容体が発見され、脾臓などの免疫系組織に分布することがわかり、そのアゴニストは免疫系細胞や炎症系細胞の活性化を抑制し、免疫抑制作用、抗炎症作用、鎮痛作用を示すことがわかった(Nature, 1993, 365, 61-65)。

しかし、これらの文献には、カンナビノイド受容体のアゴニストが、抗搔痒作用を有することは開示されていない。

#### 発明の開示

様々な疾患に由来する痒みに対する十分な効果を有する、強力な抗搔痒剤（痒みの抑制剤、止痒剤、鎮痒剤）を提供する。

本発明者らは、カンナビノイド受容体アゴニスト作用を有する化合物に、抗搔痒作用があることを見い出した。また、このカンナビノイド受容体アゴニスト作用を有する化合物による抗搔痒作用は、カンナビノイド受容体アンタゴニスト作用を有する化合物により遮断されることを確認し、以下の発明を完成した。

すなわち、本発明は、1) カンナビノイド受容体アゴニスト作用を有する化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩、又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する抗搔痒剤、に関する。

さらに詳しくは、以下に示す2)～14)に関する。

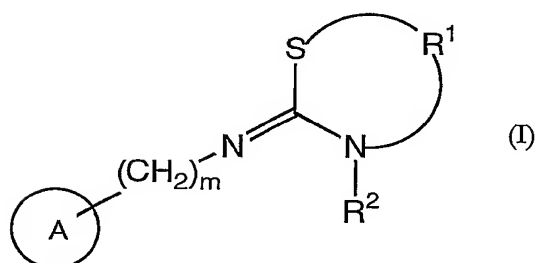
2) カンナビノイド受容体アゴニスト作用を有する化合物が、カンナビノイド1型受容体アゴニスト作用を有する化合物である1)記載の抗搔痒剤。

3) カンナビノイド受容体アゴニスト作用を有する化合物が、カンナビノイド2型受容体アゴニスト作用を有する化合物である1)記載の抗搔痒剤。

4) カンナビノイド受容体アゴニスト作用を有する化合物が、カンナビノイド1

型受容体アゴニスト作用及びカンナビノイド 2 型受容体アゴニスト作用を有する化合物である 1 ) 記載の抗搔痒剤。

5 ) カンナビノイド受容体アゴニスト作用を有する化合物が、式 (I) :



5 (式中、 $R^1$ は置換されていてもよいアルキレンであり；

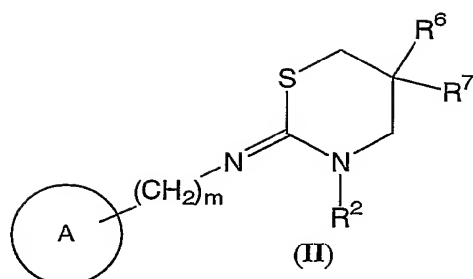
$R^2$ はアルキル、式： $-C(=R^3)-R^4$  (式中、 $R^3$ はO又はSであり、 $R^4$ はアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルケニルチオ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアラルキルオキシ、置換されていてもよいアラルキルチオ、置換されていてもよいアラルキルアミノ、アルコキシアルキル、アルキルチオアルキル又は置換されていてもよいアミノアルキルを表わす) で示される基又は式： $-SO_2R^5$  (式中、 $R^5$ はアルキル、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアリール又は置換されていてもよい芳香族複素環式基を表わす) で示される基であり；

$m$ は0～2の整数であり；

15 Aは置換されていてもよいアリール又は置換されていてもよい芳香族複素環式基である) で示される化合物群から選択されるものである 1 ) 記載の抗搔痒剤。

6 )  $R^1$ がアルキレンで置換されていてもよい炭素数2～9の直鎖状又は分枝状のアルキレンであり； $R^2$ が式： $-C(=R^3)-R^4$  (式中、 $R^3$ はO又はSであり、 $R^4$ がアルコキシ、アルキルチオ又はアルケニルチオである) で示される基であり； $m$ が0であり；Aがアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ及びアルキルチオからなる群から選択される基で1～2箇所置換されていてもよいアリールである 5 ) 記載の抗搔痒剤。

7 ) カンナビノイド受容体アゴニスト作用を有する化合物が、式 (II) :



(式中、 $R^2$ は置換されていてもよい複素環式基又は式： $-C(=Z)W-R^8$  (式中、 $Z$ はO又はS； $W$ はO又はS； $R^8$ は置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル又は置換されていてもよいアルキニル)で示される

5 基であり；

$R^6$ 及び $R^7$ はそれぞれ独立して水素原子、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルコキシアルキル、置換されていてもよいアミノアルキル又は置換されていてもよいシクロアルキル；又は

10  $R^6$ 及び $R^7$ は一緒になって置換されていてもよいヘテロ原子を含んでいてもよいアルキレンであり；

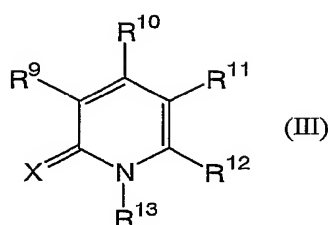
$m$ は0～2の整数であり；

Aは置換されていてもよいアリール又は置換されていてもよい芳香族複素環式基である)で示される化合物群から選択されるものである1)記載の抗搔痒剤。

8)  $m$ が0であり；Aがアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ及びアルキルチオからなる群から選択される基で1～2箇所置換されていてもよいアリールである7)記載の抗搔痒剤。

9)  $R^2$ が式： $-C(=Z)W-R^8$  (式中、 $Z$ はO又はS； $W$ はO又はS； $R^8$ は置換されていてもよいアルキル又は置換されていてもよいアルケニル)で示される基であり； $R^6$ 及び $R^7$ がそれぞれ独立して置換されていてもよいアルキル、又は一緒になって置換されていてもよいヘテロ原子を含んでいてもよいアルキレンである7)又は8)記載の抗搔痒剤。

10) カンナビノイド受容体アゴニスト作用を有する化合物が、式(III)：



(式中、 $R^9$ は水素、ハロゲン、シアノ、ホルミル、アシル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、置換されていてもよいカルバモイル、イソチオシアナト、置換されていてもよいアミノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、ニ

5 トロ又は式： $-Y^1-Y^2-Y^3-R^a$  (式中、 $Y^1$ 及び $Y^3$ はそれぞれ独立して単結合又は置換されていてもよいアルキレンであり； $Y^2$ は単結合、 $-O-$ 、 $-O-C(=O)-$ 、 $-O-C(=O)-O-$ 、 $-O-C(=O)-NR^b-$ 、 $-O-SO_2-$ 、 $-NR^b-$ 、 $-NR^b-C(=O)-$ 、 $-NR^b-SO_2-$ 、 $-NR^b-C(=NH)-$ 、 $-NR^b-C(=O)-O-$ 、 $-NR^b-C(=O)-NR^b-$ 、 $-NR^b-C(=O)-NR^b-SO_2-$ 、 $-NR^b-C(=S)-$ 、 $-NR^b-C(=S)-NR^b-$ 、 $-NR^b-SO_2-NR^b-$ 、 $-NR^b-C(=NH)-NR^b-$ 、 $-S-$ 、 $-SO_2-O-$ 、 $-SO_2-NR^b-$ 、 $-SO_2-NR^b-C(=O)-NR^b-$ 、 $-C(=O)-O-$ 、 $-C(=O)-NR^b-$ 、 $-C(=O)-NR^b-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-NR^b-C(=S)-$ 、 $-C(=S)-NR^b-$ 、 $-C(=S)-NR^b-C(=O)-$ 、 $-C(=NH)-NR^b-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-NR^b-C(=NR^b)-$ 又は $-C(=O)-NR^b-NR^b-$ であり； $R^a$ は置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよい炭素環式

10 基、置換されていてもよい複素環式基又はアシルであり； $R^b$ はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよい炭素環式基、置換されていてもよい複素環式基、アシル、ヒドロキシ又はアルコキシである)で示される基であり；

20

- $R^{10}$ は水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、ハロゲン、シアノ、ホルミル、アシル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、置換されていてもよいカルバモイル、イソチオシアナト、置換されていてもよいアミノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、ニトロ又は式： $-Y^4-R^e$ （式中、 $Y^4$ は単結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-C(=O)-NH-$ 又は $-NH-C(=O)-$ であり； $R^e$ は置換されていてもよい炭素環式基又は置換されていてもよい複素環式基である）で示される基であり；
- 5  $R^{11}$ 及び $R^{12}$ はそれぞれ独立して、水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、ハロゲン、シアノ、ホルミル、アシル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、置換されていてもよいカルバモイル、イソチオシアナト、置換されていてもよいアミノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、ニトロ又は式： $-Y^5-R^d$ （式中、 $Y^5$ は単結合、置換されていてもよいアルキレン、アルケニレン、アルキニレン、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-C(=O)-NH-E-$ 又は $-NH-C(=O)-$ であり； $E$ は単結合又は置換されていてもよいアルキレンであり； $R^d$ は置換されていてもよい炭素環式基又は置換されていてもよい複素環式基である）で示される基であり；
- 10  $R^{13}$ は水素、ヘテロ原子及び／又は不飽和結合が介在していてもよい置換されていてもよいアルキル又は式： $-Y^6-R^e$ （式中、 $Y^6$ は単結合、置換されていてもよいアルキレン、アルケニレン、アルキニレン、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-NH-E-$ 又は $-NH-C(=O)-$ であり； $E$ は単結合又は置換されていてもよいアルキレンであり； $R^e$ は置換されていてもよい炭素環式基又は置換されていてもよい複素環式基である）で示される基であり；
- 15
- 20
- 25



又は、 $R^{10}$  及び  $R^{11}$  の組合わせ、 $R^{11}$  及び  $R^{12}$  の組合わせ、 $R^{12}$  及び  $R^{13}$  の組合わせのいずれか一つの組合わせが一緒になって、隣接する原子と共にヘテロ原子及び／又は不飽和結合が介在していてもよい置換されていてもよい環を形成していてもよく；

- 5 XはS又はOである)で示される化合物群から選択されるものである1)記載の抗搔痒剤。

1 1)  $R^0$  が式： $-Y^1-Y^2-Y^3-R^a$  (式中、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$  及び  $R^b$  は 1 0) 同意義であり； $R^a$  は置換されていてもよい炭素環式基、置換されていてもよい複素環式基又はアシルである)で示される基であり； $R^{10}$  が水素又は置換されていてもよいアルキルであり； $R^{11}$  が置換されていてもよいアルキル、ハロゲン又は式： $-Y^5-R^d$  (式中、 $Y^5$  は単結合又はアルキニレンであり； $R^d$  は 1 0) 同意義である)で示される基であり； $R^{12}$  が水素又は置換されていてもよいアルキルであり； $R^{13}$  がヘテロ原子及び／又は不飽和結合が介在していてもよい置換されていてもよい炭素数3以上のアルキル又は式： $-Y^6-R^e$  (式中、 $Y^6$  及び  $R^e$  は 1 0) 同意義である)で示される基であり；又は、 $R^{11}$  及び  $R^{12}$  は一緒になって、隣接する原子と共にヘテロ原子及び／又は不飽和結合が介在していてもよい環を形成していてもよい1 0) 記載の抗搔痒剤。

1 2)  $R^0$  が式： $-Y^1-Y^2-Y^3-R^a$  (式中、 $Y^1$  は単結合であり； $Y^2$  は  $-C(=O)-NH-$  であり； $Y^3$  は単結合又は置換されていてもよいアルキルであり； $R^a$  は置換されていてもよい炭素環式基又はアシルである)で示される基であり；

$R^{10}$  が水素であり；

$R^{11}$  及び  $R^{12}$  が一緒になって、隣接する原子と共にヘテロ原子及び／又は不飽和結合が介在していてもよい置換されていてもよい環を形成し；

25  $R^{13}$  がヘテロ原子及び／又は不飽和結合が介在していてもよい置換されていてもよいアルキルであり；

XがS又はOである1 0) 記載の抗搔痒剤。

1 3) カンナビノイド受容体アゴニスト作用を有する化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩、又はそれらの溶媒和物を投与することを特徴とする掻痒の治療方法。

1 4) 抗掻痒剤を製造するためのカンナビノイド受容体アゴニスト作用を有する  
5 化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩、又はそれらの溶媒和物の使用。

#### 図面の簡単な説明

図 1 は、カンナビノイド 1 型受容体アゴニスト作用を有する化合物に抗掻痒作用があることを示す図である。X 軸は試験サンプルを表わし、Y 軸はコントロール  
10 に対する相対的引っ掻き行動を百分率 (%) で表わす。

#### 発明を実施するための最良の形態

痒みの評価は、Eur. J. Pharmacol. 1995; 275: 229-233 に記載の方法に基づいて行うことができる。即ち、マウスの背部に起痒物質を注射し、マウスが後肢で注射部位を引っ掻く回数をカウントすることによって評価する方法である。起痒物質としては種々の物質が挙げられるが、肥満細胞の活性化物質である compound 48/80 も汎用される物質の一つである。  
15

本発明者は、上記の試験において、カンナビノイド受容体アゴニスト作用を有する化合物を被検化合物として使用し、その効果を調べた。その結果、カンナビノイド 1 型受容体アゴニスト作用を有する化合物、カンナビノイド 2 型受容体アゴニスト作用を有する化合物のいずれもが、抗掻痒作用を有することを見い出した。また、カンナビノイド受容体アゴニスト作用を有する化合物が、compound 48/80 による痒みのみならず、Substance P による痒みも抑制することを見い出した。  
20  
25

さらに、本発明者は、カンナビノイド 1 型受容体アゴニスト作用を有する化合物による抗掻痒効果が、カンナビノイド 1 型受容体アンタゴニスト作用を有する

化合物により遮断されること、カンナビノイド 2 型受容体アゴニスト作用を有する化合物による抗搔痒効果が、カンナビノイド 2 型受容体アンタゴニスト作用を有する化合物により遮断されることを確認した。

なお、カンナビノイド 1 型受容体アンタゴニスト作用を有する化合物としては、  
5 FEBS Lett. 1994, Aug, 22, 350(2-3), p240-244に記載されているSR141716Aを使用し、カンナビノイド 2 型受容体アンタゴニスト作用を有する化合物としては、  
J. Pharmacol. Exp. Ther. 1998, Feb, 284(2), p644-650に記載されているSR144528を使用した。

カンナビノイド受容体アゴニスト作用を有する化合物としては、カンナビノイド受容体に対するアゴニスト作用を有する化合物であれば、いかなる化学構造の化合物であつてもよい。すなわち、その化学構造を限定するものではない。特に、カンナビノイド受容体に対する親和性 ( $K_i$ 値) 及び cAMP生成に対する阻害活性 ( $IC_{50}$ 値) が、1000 nmol/L 以下のものが好ましく、特に300 nmol/L 以下、さらには100 nmol/L 以下のものが好ましい。これら  $K_i$ 値及び  $IC_{50}$ 値は、公知の方法を使用して測定することができる。例えば、本明細書記載の実施例 1 及び 2 に  
15 従って測定することができる。

例えば、カンナビノイド受容体アゴニストとしては、以下の化合物が挙げられる。

- (1) 5) 記載の化合物、
- 20 (2) 6) 記載の化合物、
- (3) 7) 記載の化合物、
- (4) 8) 記載の化合物、
- (5) 9) 記載の化合物、
- (6) 10) 記載の化合物、
- 25 (7) 11) 記載の化合物、
- (8) 12) 記載の化合物、
- (9) WO97/29079記載の化合物、

- (10) WO99/02499記載の化合物、
- (11) WO00/40562記載の化合物、
- (12) アナンダミド、
- (13) 2-アラキドノイルグリセロール、
- 5 (14) 1(3)-アラキドノイルグリセロール、
- (15) パルミトイルエタノールアミド、
- (16) ドロナビノール（デルタ9-テトラヒドロカンナビノール）、
- (17) ナビロン、
- (18) Exp. Opin. Ther. Patents (1998) 8(3): 301-313記載の化合物、
- 10 (19) WO98/41519記載の化合物、
- (20) US3968125、EP570920、WO94/01429、US4260764、US4371720、  
US5605906、WO96/18391、WO96/18600、US5081122、US5292736、WO97/00860、  
US5532237のいずれかに記載の化合物、
- (21) WO2000-10968記載の化合物、
- 15 (22) DE 11115886A1記載の化合物、
- (23) DE 19837627記載の化合物、
- (24) Exp. Opin. Ther. Patents (2002) 12 (10) : 1475-1489記載の化合物、
- (25) WO02/42248記載の化合物

等が挙げられる。

- 20 (1) 又は (2) 記載の化合物としては、WO01/19807記載の化合物が挙げられる。上記 (3) ～ (5) のいずれかに記載の化合物としては、特願平2001-65386記載の化合物が挙げられる。上記 (6) ～ (8) のいずれかに記載の化合物としては、PCT/JP01/11427に記載の化合物が挙げられる。

上記 (9) 記載の化合物としては、以下の化合物が好ましい。

- 25 (E) - N - [ 2 - ( 4 - ヒドロキシフェニル ) エチル ] - 3 - ( 4 - メトキシ - 3 - ペンチルオキシフェニル ) アクリルアミド、 3 - ( 4 - エトキシ - 3 - ペンチルオキシフェニル ) - ( E ) - N - [ 2 - ( 4 - ヒドロキシフェニル )

エチル} アクリルアミド、 3 - (3, 4 - ジベンチルオキシフェニル) - (E) -  
- N - [2 - (4 - ヒドロキシフェニル) エチル} アクリルアミド、 (E) -  
N - [2 - (4 - ヒドロキシフェニル) エチル} - 3 - (4 - メトキシ - 3 - ブ  
チルオキシフェニル) アクリルアミド、 (E) - N - [2 - (4 - ヒドロキシ  
5 フェニル) エチル} - 3 - (4 - メトキシ - 3 - ヘキシルオキシフェニル) アク  
リルアミド、 (E) - N - [2 - (4 - ヒドロキシフェニル) エチル} - 3 -  
(4 - メトキシ - 3 - ヘプチルオキシフェニル) アクリルアミド、 (E) - N  
- [2 - (3 - ヒドロキシフェニル) エチル} - 3 - (4 - メトキシ - 3 - ベン  
チルオキシフェニル) アクリルアミド、 (E) - N - [2 - (2 - ヒドロキシ  
10 フェニル) エチル} - 3 - (4 - メトキシ - 3 - ベンチルオキシフェニル) アク  
リルアミド、 (E) - N - [2 - (4 - ヒドロキシシクロヘキシル) エチル}  
- 3 - (4 - メトキシ - 3 - ベンチルオキシフェニル) アクリルアミド、 (E)  
- N - [2 - (4 - ヒドロキシフェニル) エチル} - N - メチル - 3 - (4 - メ  
トキシ - 3 - ベンチルオキシフェニル) アクリルアミド、 (E) - N - [2 -  
15 (4 - ヒドロキシフェニル) エチル} - 3 - (3 - イソベンチルオキシ - 4 - メ  
トキシフェニル) アクリルアミド、 3 - [3 - (2 - エチルブチルオキシ) -  
4 - メトキシフェニル} - (E) - N - [2 - (4 - ヒドロキシフェニル) エチ  
ル} アクリルアミド、 (E) - N - [2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシフ  
ェニル) エチル} - 3 - (4 - メトキシ - 3 - ベンチルオキシフェニル) アクリ  
20 ルアミド、 3 - [3 - (1, 1 - ジメチルヘプチル) - 4 - メトキシフェニル}  
- (E) - N - [2 - (4 - ヒドロキシフェニル) エチル} アクリルアミド、 (E)  
- N - [2 - (3, 4 - ジヒドロキシフェニル) エチル} - 3 - [3 - (1, 1  
- ジメチルヘプチル) - 4 - メトキシフェニル} アクリルアミド、 3 - (3 -  
ヘキシル - 4 - メトキシフェニル) - (E) - N - [2 - (4 - ヒドロキシフェ  
25 ニル) エチル} アクリルアミド、 (E) - N - (4 - アミノ - 3 - ベンチルオ  
キシフェニル) - N - [2 - (4 - ヒドロキシフェニル) エチル} アクリルアミ  
ド、 (E) - N - (4 - アミノ - 3 - ベンチルオキシフェニル) - N - [2 -

(4-ニトロフェニル)エチル} アクリルアミド、 3-(4-メトキシ-3-  
 ペンチルオキシフェニル)-(E)-N-[2-(4-ペンチルオキシフェニル)  
 エチル} アクリルアミド、 (E)-N-[2-(4-メトキシフェニル)エチ  
 ル]-3-(4-メトキシ-3-ペンチルオキシフェニル)アクリルアミド、 3  
 5 -(4-メトキシ-3-ペンチルオキシフェニル)-(E)-N-(2-モルホ  
 リノエチル)アクリルアミド、 (E)-N-[2-(3,4-ジヒドロキシフ  
 ェニル)エチル]-3-(4-メトキシ-3-ペンチルオキシフェニル)アクリ  
 ルアミド、 2-[2-{3-(3-ペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)  
 アクリロイルアミノ}エチル}ピリジン-N-オキシド、 (E)-N-[2-  
 10 (4-ヒドロキシフェニル)エチル]-3-(4-メトキシ-3-ペンチルアミ  
 ノフェニル)アクリルアミド、 3-[3-(N', N'-ジペンチルアミノ)  
 -4-メトキシフェニル]-(E)-N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エ  
 チル}アクリルアミド、 (E)-N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチ  
 ル]-3-(3-ペンチルアミノ-4-ペンチルオキシフェニル)アクリルアミ  
 15 ド、 (E)-N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-3-[3-(N'  
 -メチル-N'-ペンチルアミノ)-4-メトキシフェニル]アクリルアミド、  
 (E)-N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-3-(4-メトキシ  
 -3-ペンチルチオフェニル)アクリルアミド、 (E)-N-[2-(4-ヒ  
 ドロキシフェニル)エチル]-3-(4-ペンチルオキシ-3-ペンチルチオフ  
 20 ェニル)アクリルアミド、 (E)-N-[2-(4-アミノフェニル)エチル]  
 -3-(4-メトキシ-3-ペンチルオキシフェニル)アクリルアミド、 (E)  
 -N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-3-(3-ペンチルオキシ  
 -4-ペンチルチオフェニル)アクリルアミド、 (E)-N-[2-(4-ヒ  
 ドロキシフェニル)エチル]-3-(3-ペンチルオキシ-4-メチルチオフェ  
 25 ニル)アクリルアミド、 (E)-N-[2-(4-アミノフェニル)エチル]  
 -3-(4-メトキシ-3-ペンチルチオフェニル)アクリルアミド、 (E)  
 -N-[2-(4-ニトロフェニル)エチル]-3-(4-メトキシ-3-ペン

チルチオフェニル) アクリルアミド、 (E) - N - [ 2 - (イミダゾール - 4  
 - イル) エチル] - 3 - (4 - メトキシ - 3 - ペンチルチオフェニル) アクリル  
 アミド、 (E) - N - [ 2 - (4 - ニトロフェニル) エチル] - 3 - (4 - メ  
 トキシ - 3 - ペンチルアミノフェニル) アクリルアミド、 (E) - N - [ 2 -  
 5 (イミダゾール - 4 - イル) エチル] - 3 - (4 - メトキシ - 3 - ペンチルアミ  
 ノフェニル) アクリルアミド、 (E) - N - [ 2 - (4 - ヒドロキシフェニル)  
 エチル] - 3 - (4 - メチルアミノ - 3 - ペンチルオキシフェニル) アクリルア  
 ミド、 (E) - N - [ 2 - (4 - アミノフェニル) エチル] - 3 - (4 - メト  
 キシ - 3 - ペンチルアミノフェニル) アクリルアミド、 (E) - N - [ 2 - (4  
 10 - ニトロフェニル) エチル] - 3 - (4 - メチルアミノ - 3 - ペンチルオキシフ  
 ェニル) アクリルアミド、 3 - (4 - メトキシ - 3 - ペンチルオキシフェニル)  
 - (E) - N - [ 2 - (4 - チオフェン - 2 - イル) エチル] アクリルアミド、 (E)  
 - N - [ 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) エチル] - 3 - [ (N' - メチル - N'  
 - ペンチルアミノ) - 4 - ペンチルオキシフェニル] アクリルアミド、 (E)  
 15 - N - [ 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) エチル] - 3 - (4 - ペンチルアミノ  
 - 3 - ペンチルオキシフェニル) アクリルアミド、 (E) - N - [ 2 - (4 -  
 シアノフェニル) エチル] - 3 - (4 - メトキシ - 3 - ペンチルオキシフェニル)  
 アクリルアミド、 (E) - N - [ 2 - (4 - カルバモイルフェニル) エチル] -  
 3 - (4 - メトキシ - 3 - ペンチルオキシフェニル) アクリルアミド、 N - [ 2  
 20 - (4 - ヒドロキシフェニル) エチル] - 4 - メトキシ - 3 - ペンチルオキシベ  
 ンズアミド、 4 - エトキシ - N - [ 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) エチル]  
 - 3 - ペンチルオキシベンズアミド、 3, 4 - ジペンチルオキシ - N - [ 2 -  
 (4 - ヒドロキシフェニル) エチル] ベンズアミド、 4 - ジメチルアミノ - N  
 - [ 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) エチル] - 3 - ペンチルオキシベンズアミ  
 25 ド、 N - [ 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) エチル] - 3 - ペンチルアミノ -  
 4 - メトキシベンズアミド、 3 - ブチルオキシ - N - [ 2 - (4 - ヒドロキシ  
 フェニル) エチル] - 4 - メトキシベンズアミド、 3 - ヘキシルオキシ - N -

[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-4-メトキシベンズアミド、 3-  
ヘプチルオキシ-N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-4-メト  
キシベンズアミド、 N-[2-(3-ヒドロキシフェニル)エチル]-4-メ  
トキシ-3-ペンチルオキシベンズアミド、 N-[2-(2-ヒドロキシフェ  
5 ニル)エチル]-4-メトキシ-3-ペンチルオキシベンズアミド、 N-[2-  
-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]-4-メトキシ-3-ペンチルオ  
キシベンズアミド、 N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-N-メ  
チル-4-メトキシ-3-ペンチルオキシベンズアミド、 3-イソペンチルオ  
キシ-N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-4-メトキシベンズア  
10 ミド、 3-(2-エチルブチルオキシ)-N-[2-(4-ヒドロキシフェニ  
ル)エチル]-4-メトキシベンズアミド、 N-[2-(4-ヒドロキシ-3-  
メトキシフェニル)エチル]-4-ヒドロキシ-3-ペンチルオキシベンズア  
ミド、 N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-4-ヒドロキシ-3-  
ペンチルオキシベンズアミド、 N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチ  
15 ル]-4-ヒドロキシ-N-メチル-3-ペンチルオキシベンズアミド、 3-  
(1,1-ジメチルヘプタン)-N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]  
-4-メトキシベンズアミド、 N-[2-(3,4-ジヒドロキシフェニル)  
エチル]-3-(1,1-ジメチルヘプタン)-4-メトキシベンズアミド、 3-  
(1,1-ジメチルヘプタン)-N-[2-(4-ヒドロキシ-3-メトキシ  
20 フェニル)エチル]-4-メトキシベンズアミド、 3-(1,1-ジメチルヘ  
プタン)-N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-4-ヒドロキシベ  
ンズアミド、 N-[2-(3,4-ジヒドロキシフェニル)エチル]-3-(1,  
1-ジメチルヘプタン)-4-ヒドロキシベンズアミド、 3-ヘキシル-N-  
[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-4-メトキシベンズアミド、 N-  
25 [2-(4-アミノフェニル)エチル]-3,4-ジペンチルオキシベンズア  
ミド、 3,4-ジヘキシルオキシ-N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エ  
チル]ベンズアミド、 4-メトキシ-N-[2-(4-ペンチルオキシフェニ



ル) エチル] - 3 - ペンチルオキシベンズアミド、 4 - メトキシ - N - (2 -  
モルホリノエチル) - 3 - ペンチルオキシベンズアミド、 4 - メトキシ - N -  
〔2 - (4 - プロペン - 2 - イルオキシフェニル) エチル] - 3 - ペンチルオキ  
シベンズアミド、 N - 〔2 - (4 - ヒドロキシフェニル) エチル] - 4 - メト  
5 キシ - N - 〔2 - (フェニルスルフィニル) エチル] - 3 - ペンチルオキシベン  
ズアミド、 N - 〔2 - (3, 4 - ジヒドロキシフェニル) エチル] - 4 - メト  
キシ - 3 - ペンチルオキシベンズアミド、 N - 〔2 - (4 - アセトキシフェニ  
ル) エチル] - 4 - メトキシ - 3 - ペンチルオキシ - N - (E) - フェニルチオ  
ビニルベンズアミド、 N - 〔2 - (4 - アセトキシフェニル) エチル] - N -  
10 エチル - 4 - メトキシ - 3 - ペンチルオキシベンズアミド、 4 - 〔2 - {N -  
(4 - メトキシ - 3 - ペンチルオキシベンゾイル) アミノ} エチル] ピリジン -  
N - オキシド、 3 - 〔2 - {N - (4 - メトキシ - 3 - ペンチルオキシベンゾ  
イル) アミノ} エチル] ピリジン - N - オキシド、 3 - ジペンチルアミノ - N  
- 〔2 - (4 - ヒドロキシフェニル) エチル] - 4 - メトキシベンズアミド、 N  
15 - 〔2 - (4 - ヒドロキシフェニル) エチル] - 3 - イソヘキシル - 4 - メトキ  
シベンズアミド、 N - 〔2 - (4 - ヒドロキシフェニル) エチル] - 4 - メト  
キシ - 3 - (N' - メチル - N' - ペンチルアミノ) ベンズアミド、 N - 〔2  
- (4 - ヒドロキシフェニル) エチル] - 3 - ペンチルアミノ - 4 - ペンチルオ  
キシベンズアミド、 N - 〔2 - (4 - ヒドロキシフェニル) エチル] - 4 - ペ  
20 ンチルアミノ - 3 - ペンチルオキシベンズアミド、 3, 4 - ジペンチルオキシ  
- N - 〔2 - (4 - スルファモイルフェニル) エチル] ベンズアミド、 3, 4  
- ジペンチルオキシ - N - 〔2 - (イミダゾール - 4 - イル) エチル] ベンズア  
ミド、 3, 4 - ジペンチルオキシ - N - 〔2 - (4 - ニトロフェニル) エチル]  
ベンズアミド、 3, 4 - ジペンチルオキシ - N - 〔2 - (4 - フルオロフェニ  
25 ル) エチル] ベンズアミド、 N - 〔2 - (4 - ヒドロキシフェニル) エチル]  
- 3 - ペンチルオキシ - 4 - プロペン - 2 - イルベンズアミド、 N - 〔2 - (4  
- ヒドロキシフェニル) エチル] - 4 - プロピルオキシ - 3 - ペンチルオキシベ

ンズアミド、 3, 4-ジブチルオキシ-N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]ベンズアミド、 3, 4-ジヘプチルオキシ-N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]ベンズアミド、 N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-4-メチルアミノ-3-ペンチルオキシベンズアミド、 N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-3, 4-ジペンチルアミノベンズアミド、 N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-3-(N'-メチル-N'-ペンチルアミノ)-4-ペンチルオキシベンズアミド、 4-アミノ-N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-3-ペンチルオキシベンズアミド、 N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-4-メトキシ-3-ペンチルチオベンズアミド、 N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-4-ペンチルオキシ-3-ペンチルチオベンズアミド、 3, 4-ジペンチルオキシ-N-[2-(2-チエニル)エチル]ベンズアミド、 3, 4-ジペンチルオキシ-N-[2-(5-ヒドロキシインドール-3-イル)エチル]ベンズアミド、 3, 4-ジペンチルオキシ-N-[2-(4-メチルアミノフェニル)エチル]ベンズアミド、 N-[2-(4-ジメチルアミノフェニル)エチル]-3, 4-ジペンチルオキシベンズアミド、 4-ブチルアミノ-N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-3-ペンチルオキシベンズアミド、 N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-4-ホルミルアミノ-3-ペンチルチオベンズアミド、 N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-4-メチルチオ-3-ペンチルオキシベンズアミド、 N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-3-ペンチルオキシ-4-ペンチルチオベンズアミド、 N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-3-(4-ヒドロキシブチルオキシ)-4-メトキシベンズアミド、 N-[2-(4-アミノフェニル)エチル]-4-メトキシ-3-ペンチルチオベンズアミド、 4-メトキシ-N-[2-(4-ニトロフェニル)エチル]-3-ペンチルチオベンズアミド、 N-[2-(イミダゾール-4-イル)エチル]-4-メトキシ-3-ペンチルチオベンズアミド、 N-[2-(4-アミノフェニル)エチル]-4-ペンチルオキシ-3-

ペンチルチオベンズアミド、 N-〔2-(4-ニトロフェニル)エチル〕-4-  
-ペンチルオキシ-3-ペンチルチオベンズアミド、 N-〔2-(イミダゾール  
-4-イル)エチル〕-4-ペンチルオキシ-3-ペンチルチオベンズアミド、  
2-〔2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル〕-5-メトキシ-4-ペンチル  
5 オキシ-2, 3-ジヒドロイソインドール-1-オン、 2-〔2-(4-ベン  
ジルオキシフェニル)エチル〕-5-メトキシ-4-ペンチルオキシ-2, 3-  
ジヒドロイソインドール-1-オン、 5-メトキシ-2-〔2-(4-ニトロ  
フェニル)エチル〕-4-ペンチルオキシ-2, 3-ジヒドロイソインドール-  
1-オン、 2-〔2-(4-メチルフェニル)エチル〕-5-メトキシ-4-  
10 ペンチルオキシ-2, 3-ジヒドロイソインドール-1-オン、 4, 5-ジペ  
ンチルオキシ-2-〔2-(イミダゾール-4-イル)エチル〕-2, 3-ジヒ  
ドロイソインドール-1-オン、 2-〔2-(4-ベンジルオキシフェニル)  
エチル〕-4, 5-ジペンチルオキシ-2, 3-ジヒドロイソインドール-1-  
オン、 4, 5-ジペンチルオキシ-2-〔2-(4-ニトロフェニル)エチル〕  
15 -2, 3-ジヒドロイソインドール-1-オン、 2-〔2-(4-アミノフェ  
ニル)エチル〕-4, 5-ジペンチルオキシ-2, 3-ジヒドロイソインドール  
-1-オン、 4, 5-ジペンチルオキシ-2-〔2-(4-ヒドロキシフェニ  
ル)エチル〕-2, 3-ジヒドロイソインドール-1-オン、 4, 5-ジペン  
チルオキシ-2-〔2-(4-メチルアミノフェニル)エチル〕-2, 3-ジヒ  
20 ドロイソインドール-1-オン、 2-〔2-(4-ジメチルアミノフェニル)  
エチル〕-4, 5-ジペンチルオキシ-2, 3-ジヒドロイソインドール-1-  
オン、 2-〔2-(4-アミノフェニル)エチル〕-5-メトキシ-4-ペン  
チルオキシ-2, 3-ジヒドロイソインドール-1-オン、 2-〔2-(4-  
ヒドロキシフェニル)エチル〕-5-メトキシ-4-ペンチルアミノ-2, 3-  
25 ジヒドロイソインドール-1-オン、 5-メトキシ-4-ペンチルオキシ-2  
-〔2-(4-ピリジン)エチル〕-2, 3-ジヒドロイソインドール-1-オ  
ン、 2-〔2-(4-ジメチルアミノフェニル)エチル〕-5-メトキシ-4

ーベンチルオキシ-2, 3-ジヒドロイソインドール-1-オン、5-メトキシ  
ー2-〔2-(4-メチルアミノフェニル)エチル〕-4-ベンチルオキシ-2,  
3-ジヒドロイソインドール-1-オン、2-〔2-(4-ベンジルオキシフェ  
ニル)エチル〕-6-メトキシ-5-ベンチルオキシ-2 H-イソキノリン-1  
5 ーオン、2-〔2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル〕-6-メトキシ-5  
ーベンチルオキシ-2 H-イソキノリン-1-オン、2-〔2-(4-ピリジ  
ル)エチル〕-6-メトキシ-5-ベンチルオキシ-2 H-イソキノリン-1-  
オン、4-〔2-(6-メトキシ-1-オキソ-5-ベンチルオキシ-1 H-  
イソキノリン-2-イル)エチル〕フェニルアセタート、6-メトキシ-2-  
10 〔2-(4-ニトロフェニル)エチル〕-5-ベンチルオキシ-2 H-イソキノ  
リン-1-オン、2-〔2-(4-メチルフェニル)エチル〕-6-メトキシ  
ー5-ベンチルオキシ-2 H-イソキノリン-1-オン、6-メトキシ-5-  
ベンチルオキシ-2-(2-フェニルエチル)-2 H-イソキノリン-1-オン、  
2-〔2-(4-アセチルアミノフェニル)エチル〕-6-メトキシ-5-ベン  
15 チルオキシ-2 H-イソキノリン-1-オン、5, 6-ジベンチルオキシ-2  
ー〔2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル〕-2 H-イソキノリン-1-オン、  
2-〔2-(4-アミノフェニル)エチル〕-6-メトキシ-5-ベンチルオキ  
シ-2 H-イソキノリン-1-オン、2-〔2-(4-アミノフェニル)エチ  
ル〕-6-メトキシ-5-ベンチルオキシ-2 H-イソキノリン-1-オン塩酸  
20 塩、2-〔2-(4-ジメチルアミノフェニル)エチル〕-6-メトキシ-5  
ーベンチルオキシ-2 H-イソキノリン-1-オン、2-〔2-(4-メチル  
アミノフェニル)エチル〕-6-メトキシ-5-ベンチルオキシ-2 H-イソキ  
ノリン-1-オン、6-メトキシ-2-〔2-(4-ピペリジノフェニル)エ  
チル〕-5-ベンチルオキシ-2 H-イソキノリン-1-オン、および 6-メ  
25 トキシ-2-〔2-(4-ピリジル)エチル〕-5-ベンチルオキシ-2 H-イ  
ソキノリン-1-オン塩酸塩、6-メトキシ-2-〔2-(4-オキソシクロヘ  
キシル)エチル〕-5-ベンチルオキシ-3, 4-ジヒドロ-2 H-イソキノリ

ン-1-オン、 4-[2-(6-メトキシ-1-オキソ-5-ベンチルオキシ  
-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル)エチル]フェニルアセタ  
ート、 2-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-6-メトキシ-5-  
ベンチルオキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン、 2-(2  
5 -フェニルエチル)-6-メトキシ-5-ベンチルオキシ-3, 4-ジヒドロ-  
2H-イソキノリン-1-オン、 2-[2-(4-アセチルアミノフェニル)  
エチル]-6-メトキシ-5-ベンチルオキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-イソ  
キノリン-1-オン、 6-ヒドロキシ-2-[2-(4-ヒドロキシフェニル)  
エチル]-5-ベンチルオキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-  
10 オン、 2-[2-(4-メチルフェニル)エチル]-6-メトキシ-5-ベン  
チルオキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン、 2-[2-  
(4-アミノフェニル)エチル]-6-メトキシ-5-ベンチルオキシ-3, 4-  
ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン、 6-メトキシ-5-ベンチルオ  
キシ-2-[2-(4-ピリジル)エチル]-3, 4-ジヒドロ-2H-イソキ  
15 ノリン-1-オン、 6-メトキシ-1-オキソ-5-ベンチルオキシ-3, 4-  
ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸 N-(4-アミノフェニル)  
アミド、 6-メトキシ-1-オキソ-5-ベンチルオキシ-3, 4-ジヒドロ  
-1H-イソキノリン-2-カルボン酸 N-[(4-アミノフェニル)メチル]  
アミド、 6-メトキシ-1-オキソ-5-ベンチルオキシ-3, 4-ジヒドロ  
20 1H-イソキノリン-2-カルボン酸 N-(4-ニトロフェニル)アミド、  
7-メトキシ-3-[2-(4-ニトロフェニル)エチル]-8-ベンチルオキ  
シ-(1H, 3H)-キナゾリン-2, 4-ジオン、 7-メトキシ-3-[2-  
(4-ピリジル)エチル]-8-ベンチルオキシ-(1H, 3H)-キナゾリ  
ン-2, 4-ジオン、 3-[2-(4-アミノフェニル)エチル]-7-メト  
25 キシ-8-ベンチルオキシ-(1H, 3H)-キナゾリン-2, 4-ジオン、 3-  
[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-7-メトキシ-8-ベンチルオ  
キシ-(1H, 3H)-キナゾリン-2, 4-ジオン、 3-[2-(4-メチ

ルアミノフェニル) エチル} - 7-メトキシ-8-ペンチルオキシ- (1 H, 3 H) - キナゾリン-2, 4-ジオン、3-〔2-(4-ジメチルアミノフェニル) エチル} - 7-メトキシ-8-ペンチルオキシ- (1 H, 3 H) - キナゾリン-2, 4-ジオン、7-メトキシ-8-ペンチルオキシキノリン-3-カルボン酸

5 N-〔2-(4-ピリジル) エチル} アミド、7-メトキシ-8-ペンチルオキシキノリン-3-カルボン酸 N-〔2-(4-ヒドロキシフェニル) エチル} アミド、7-メトキシ-8-ペンチルオキシキノリン-3-カルボン酸 N-〔2-(4-アミノフェニル) エチル} アミド、7-メトキシ-8-ペンチルオキシキノリン-3-カルボン酸 N-〔2-(4-ニトロフェニル) エチル} アミド、および 7-メトキシ-8-ペンチルオキシキノリン-3-カルボン酸

10 N-〔2-(イミダゾール-4-イル) エチル} アミド、2-(4-メトキシ-3-ペンチルオキシフェニル)-4, 4-ジメチル-4, 5-ジヒドロオキサゾール、2-(4-メトキシ-3-ペンチルチオフェニル)-4, 4-ジメチル-4, 5-ジヒドロオキサゾール、2-(3, 4-ジペンチルオキシフェニル)-4, 4-ジメチル-4, 5-ジヒドロオキサゾール、2-(4-メチルチオ-3-ペンチルオキシフェニル)-4, 4-ジメチル-4, 5-ジヒドロオキサゾール、2-(3-ペンチルオキシ-4-ペンチルチオフェニル)-4, 4-ジメチル-4, 5-ジヒドロオキサゾール、2-(4-ペンチルオキシ-3-ペンチルチオフェニル)-4, 4-ジメチル-4, 5-ジヒドロオキサゾール、2-(4-メトキシ-3-ペンチルオキシフェニル)-5-(2-ピリジル)-4, 5-ジヒドロオキサゾール。

15

20

上記(10)記載の化合物としては、以下の化合物が好ましい。

7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (2-ピリジン-4-イルエチル) アミド、7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (4-アミノベンジル) アミド、7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 〔2-(4-アミノフェニル)

25

エチル] アミド、7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (4-アミノフェニル) アミド。

上記(11)記載の化合物としては、以下の化合物が好ましい。

- 7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸  
5 (2-ピリジン-4-イルエチル) アミド、7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (4-アミノベンジル) アミド、7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 [2-(4-アミノフェニル) エチル] アミド、7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (4-アミノフェニル) アミド塩酸塩、7-メトキシ-2-オキソ-8-  
10 -ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (3, 4-メチレンジオキシベンジル) アミド、8-エトキシ-7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (2-ピリジン-4-イルエチル) アミド、7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 [2-(4-ヒドロキシフェニル) エチル] アミド、7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カル  
15 ボン酸[2-(4-フルオロフェニル) エチル]アミド、7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (4-ピリジルメチル) アミド、7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (2-ピペリジノエチル) アミド、7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (2-モルホリノエチル) アミド、7-メトキシ-2-オキソ-8-  
20 -ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (3-ピリジルメチル) アミド、7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (2-ピリジルメチル) アミド、8-ブトキシ-7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (2-フェニルエチル) アミド、8-ブトキシ-7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 [2-(4-フルオロフェニル) エチル] アミ  
25 ド、8-ブトキシ-7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (2-ピリジン-4-イルエチル) アミド、8-ブトキシ-7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (2-ピリジン-4-イルエチル) アミド塩酸塩、8-エトキ

シー7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 [2- (4-フルオ  
ロフェニル) エチル] アミド、7-メトキシ-2-オキソ-8-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒ  
ドロキノリン-3-カルボン酸 [2- (2-フルオロフェニル) エチル] アミド、7-メトキシ  
-2-オキソ-8-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 [2- (3-フ  
5 ルオロフフェニル) エチル] アミド、7-メトキシ-2-オキソ-8-ベンチルオキシ-1, 2  
-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 [2- (4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル) エチル]  
アミド、7-メトキシ-2-オキソ-8-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カル  
ボン酸 [2- (4-クロロフェニル) エチル] アミド、7-メトキシ-2-オキソ-8-ベンチ  
ルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (2-フェニルエチル) アミド、7-メ  
10 トキシ-2-オキソ-8-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (4-メ  
チルベンジル) アミド、7-メトキシ-2-オキソ-8-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキ  
ノリン-3-カルボン酸 (4-フルオロベンジル) アミド、7-メトキシ-2-オキソ-8-ブ  
ロボキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (2-ピリジン-4-イルエチル) アミ  
ド、7-メトキシ-2-オキソ-8-プロボキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 [2  
15 - (4-フルオロフェニル) エチル] アミド、7-メトキシ-2-オキソ-8-プロボキシ-1,  
2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 [2- (4-ヒドロキシフェニル) エチル] アミド、7  
-メトキシ-2-オキソ-8-プロボキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (3, 4  
-メチレンジオキシベンジル) アミド、7-メトキシ-2-オキソ-8-プロボキシ-1, 2-  
ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (2-フェニルエチル) アミド、7, 8-ジメトキシ-2-  
20 オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 [2- (4-フルオロフェニル) エチル]  
アミド、7-メトキシ-2-オキソ-6-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カル  
ボン酸 [2- (4-フルオロフェニル) エチル] アミド、7-メトキシ-2-オキソ-6-ベン  
チルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (3, 4-メチレンジオキシベンジル)  
アミド、7-メトキシ-2-オキソ-6-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カル  
25 ボン酸 (2-モルホリノエチル) アミド、8-エトキシ-7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジ  
ヒドロキノリン-3-カルボン酸 (3, 4-メチレンジオキシベンジル) アミド、1-メチルー  
7-メトキシ-2-オキソ-8-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 [2



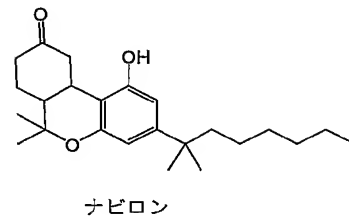
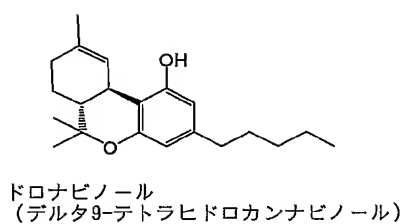
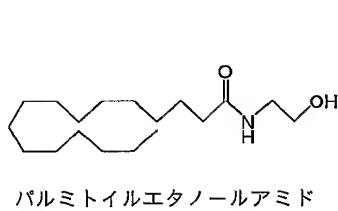
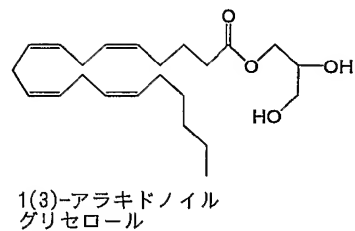
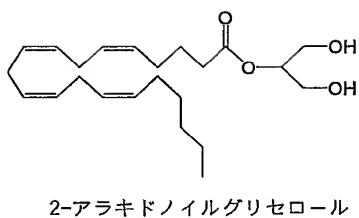
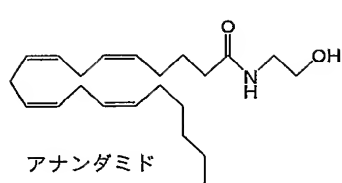
- (4-フルオロフェニル) エチル] アミド、1-メチル-7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (2-ピリジン-4-イルエチル) アミド、1-メチル-7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (2-モルホリノエチル) アミド、1-メチル-7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (4-ピリジルメチル) アミド、1-メチル-7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (4-フルオロベンジル) アミド、1-メチル-7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 [2- (4-ヒドロキシフェニル) エチル] アミド、1-メチル-7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (3, 4-メチレンジオキシベンジル) アミド、1-メチル-7-メトキシ-2-オキソ-6-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 [2- (4-フルオロフェニル) エチル] アミド、1-メチル-7-メトキシ-2-オキソ-6-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (2-モルホリノエチル) アミド、1-メチル-7-メトキシ-2-オキソ-6-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (3, 4-メチレンジオキシベンジル) アミド、7, 8-ジペンチルオキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 [2- (4-フルオロフェニル) エチル] アミド、8-ヒドロキシ-7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (3, 4-メチレンジオキシベンジル) アミド、7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (3, 4-ジヒドロキシベンジル) アミド、7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (4-ヒドロキシ-3-メトキシベンジル) アミド、1-O- {2-ヒドロキシ-5- [(7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロ-3-キノリル) カルボニルアミノメチル] フェニル} グルコシド ウロン酸、1-O- {2-ヒドロキシ-4- [(7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロ-3-キノリル) カルボニルアミノメチル] フェニル} グルコシド ウロン酸、5- {7-メトキシ-3- {(3, 4-メチレンジオキシベンジル) カルバモイル} -2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-8-キノリルオキシ} ペンタン酸、5- {7-メトキシ-3- {(3-ヒドロキシ-4-メトキシベンジル) カルバモイル} -2-オキ

- ソー1, 2-ジヒドロ-8-キノリルオキシ] ペンタン酸、8- (5-ヒドロキシペンチルオキシ) -7-メトキシ-2-オキソー1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (3, 4-メチレンジオキシベンジル) アミド、8- (5-ヒドロキシペンチルオキシ) -7-メトキシ-2-オキソー1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (4-ヒドロキシ-3-メトキシベンジル)
- 5 アミド、8- (4-ヒドロキシペンチルオキシ) -7-メトキシ-2-オキソー1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (3, 4-メチレンジオキシベンジル) アミド、7-メトキシ-2-オキソー8- (4-オキソペンチルオキシ) -1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (3, 4-メチレンジオキシベンジル) アミド、8- (3-ヒドロキシペンチルオキシ) -7-メトキシ-2-オキソー1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (3, 4-メチレンジオキシベンジル)
- 10 アミド、7-メトキシ-2-オキソー8- (3-オキソペンチルオキシ) -1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (3, 4-メチレンジオキシベンジル) アミド、8- (2-ヒドロキシペンチルオキシ) -7-メトキシ-2-オキソー1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (3, 4-メチレンジオキシベンジル) アミド、7, 8-ジヒドロキシ-2-オキソー1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 [2- (4-フルオロフェニル) エチル] アミド、8-ブトキシ-3-ヒドロキシメチル-7-メトキシ-2-オキソー1, 2-ジヒドロキノリン、8-エトキシ-3-ヒドロキシメチル-7-メトキシ-2-オキソー1, 2-ジヒドロキノリン、N- (4-フルオロフェニル) カルバミン酸 (8-ブトキシ-7-メトキシ-2-オキソー1, 2-ジヒドロキノリン-3-イル) メチルエステル、N-ピリジン-4-イルカルバミン酸 (8-エトキシ-7-メトキシ-2-オキソー1, 2-ジヒドロキノリン-3-イル) メチルエステル、3-ジメチルアミノメチル-8-エトキシ-7-メトキシ-2-オキソー1, 2-ジヒドロキノリン、8-エトキシ-3-アミノメチル-7-メトキシ-2-オキソー1, 2-ジヒドロキノリン、8-エトキシ-7-メトキシ-3-モルホリノメチル-2-オキソー1, 2-ジヒドロキノリン、N- [(8-ブトキシ-7-メトキシ-2-オキソー1, 2-ジヒドロキノリン-3-イル) メチル] -N' - (4-フルオロフェニル) ウレア、N- [(8-ブトキシ-7-メトキシ-2-オキソー1, 2-ジヒドロキノリン-3-イル) メチル] - (4-ヒドロキシフェニル) アセトアミド、
- 25 7-メトキシ-2-オキソー8-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸メチルエステル、7-メトキシ-2-オキソー6-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3

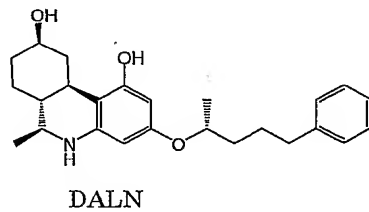
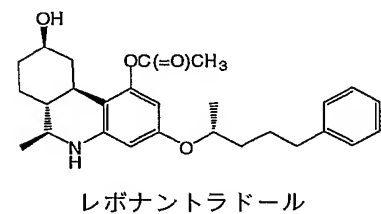
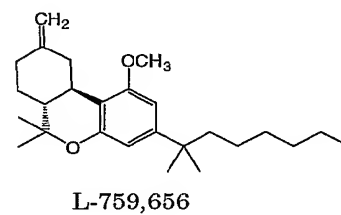
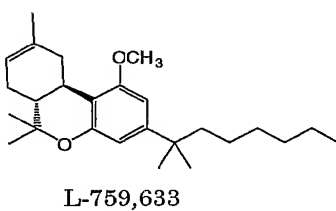
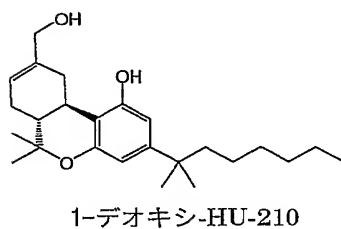
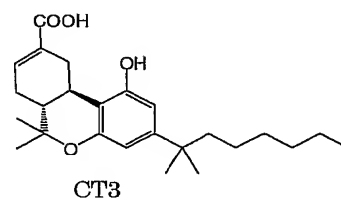
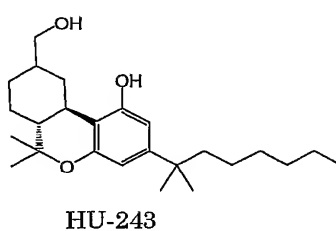
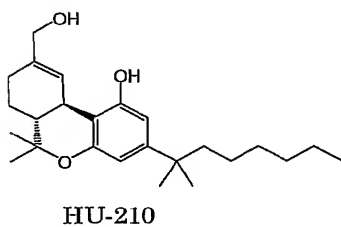
ーカルボン酸メチルエステル、1-メチル-7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-  
1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸メチルエステル、1-メチル-7-メトキシ-2-オ  
キソ-6-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸メチルエステル、  
7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸、  
5 8-プトキシ-7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸、8-エ  
トキシ-7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸、7-メトキシ  
-2-オキソ-8-フロポキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸、7-メトキシ-2  
-オキソ-6-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸、1-メチル-7  
-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸、1  
10 -メチル-7-メトキシ-2-オキソ-6-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カ  
ルボン酸、7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-  
カルボキサミド。

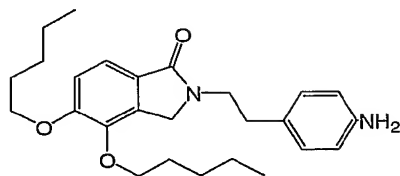
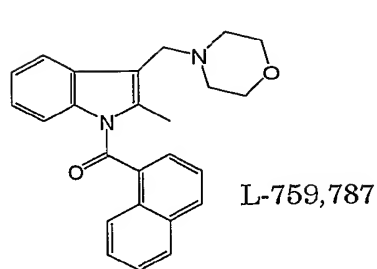
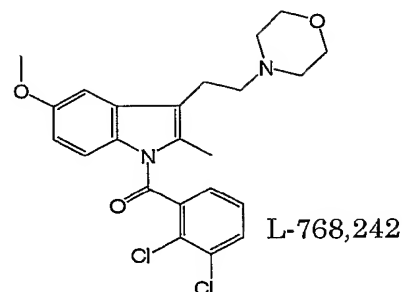
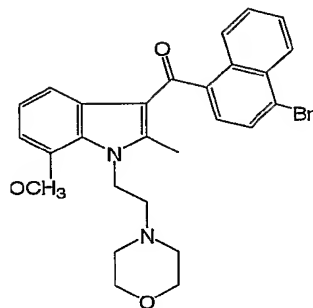
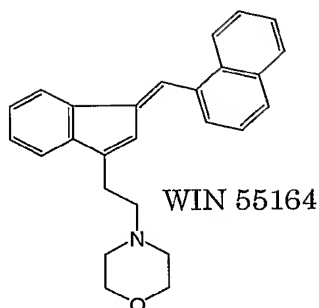
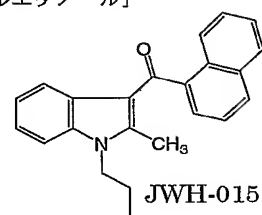
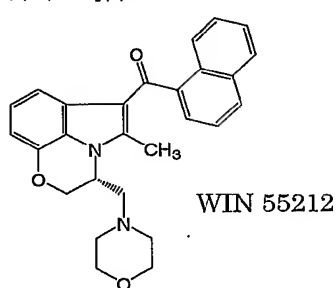
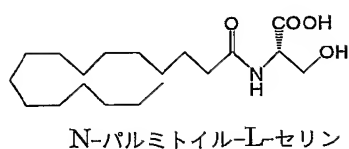
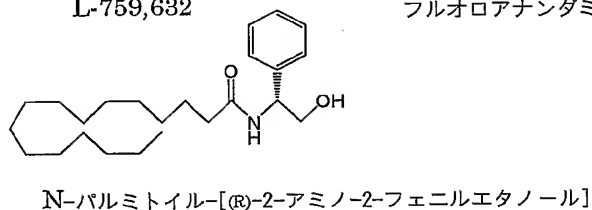
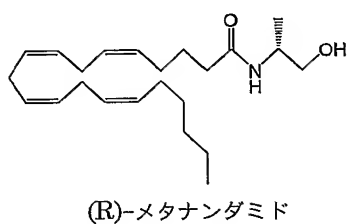
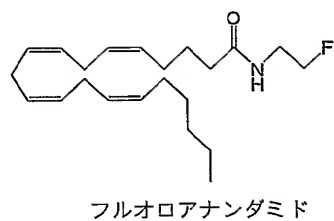
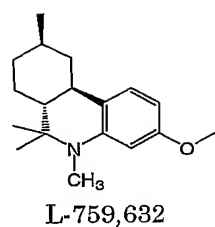
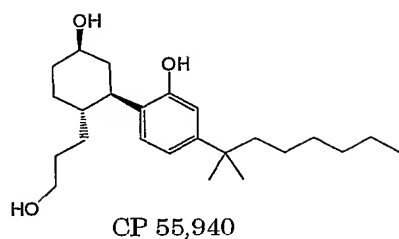
上記(1)～(11)記載の化合物は、カンナビノイド受容体親和性作用を有  
する化合物であるが、その多くはカンナビノイド受容体アゴニスト作用を示し、  
15 特にカンナビノイド2型受容体に対して、強力なアゴニスト作用を発揮する。ま  
た、これらの化合物の中には、カンナビノイド1型受容体に対してもアゴニスト  
作用を示すものもあり、このような化合物は両方のタイプのカンナビノイド受容  
体に対して、アゴニスト作用を発揮することができ、強力な抗搔痒作用を発揮す  
ることができる。なお、カンナビノイド受容体アゴニスト作用を有する化合物は、  
20 試験例2記載の方法により、選択することができる。すなわち、カンナビノイド  
受容体を介して、フォルスコリン刺激によるcAMP生成反応を阻害することがで  
きる化合物を選択すればよい。

上記(12)～(17)記載の化合物は、カンナビノイド1型受容体アゴニスト  
作用を有する化合物であり、その構造は、Current Medicinal Chemistry, 1999,  
25 Vol.6, No.8, p636 に開示されている。



上記(18)～(20)のいずれかに記載の化合物も、カンナビノイド受容体アゴニスト作用を有する化合物であり、本発明の抗掻痒剤に使用することができる。具体的には、以下の化合物が挙げられる。





上記（２１）～（２５）のいずれかに記載の化合物も、カンナビノイド受容体  
 5 アゴニスト作用を有する化合物であり、本発明の抗搔痒剤に使用することができる。

以下に各用語の意味を説明する。各用語は本明細書中、統一した意味で使用し、単独で又は他の用語と一緒にあって、同一の意味を有する。

「アルキレン」とは、炭素数 1 ～ 10 の直鎖状又は分枝状のアルキレンを意味し、例えば、メチレン、エチレン、1-メチルエチレン、1-エチルエチレン、  
 5 1, 1-ジメチルエチレン、1, 2-ジメチルエチレン、1, 1-ジエチルエチレン、1, 2-ジエチルエチレン、1-エチル-2-メチルエチレン、トリメチレン、1-メチルトリメチレン、2-メチルトリメチレン、1, 1-ジメチルトリメチレン、1, 2-ジメチルトリメチレン、2, 2-ジメチルトリメチレン、1-エチルトリメチレン、2-エチルトリメチレン、1, 1-ジエチルトリメチレン、  
 10 レン、1, 2-ジエチルトリメチレン、2, 2-ジエチルトリメチレン、2-エチル-2-メチルトリメチレン、テトラメチレン、1-メチルテトラメチレン、2-メチルテトラメチレン、1, 1-ジメチルテトラメチレン、1, 2-ジメチルテトラメチレン、2, 2-ジメチルテトラメチレン、2, 2-ジ-n-プロピルトリメチレン等が挙げられる。

15  $R^1$  のアルキレンとしては、炭素数 2 ～ 9 の直鎖状又は分枝状のアルキレン、さらには、炭素数 2 ～ 9 の分枝状のアルキレンが好ましい。具体的には、2, 2-ジメチルトリメチレン、2, 2-ジエチルトリメチレン、1-メチルトリメチレン、2-メチルトリメチレン、トリメチレン、2, 2-ジ-n-プロピルトリメチレン、2, 2-ジ-イソプロピルトリメチレン、1, 1-ジメチルエチレン、  
 20 又は 1-メチルエチレンが好ましい。これらの位置番号は、N- $R^1$ -S の順に付した場合と、S- $R^1$ -N の順に付した場合の両方を意味する。

$Y^1$ 、 $Y^3$ 、 $Y^5$ 、 $Y^6$  及び E のアルキレンとしては、炭素数 1 ～ 4 のアルキレンが好ましい。

「置換されていてもよいアルキレン」の置換基としては、アルキレン（例えば、  
 25 メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン等）、シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等）、アルコキシ（例えば、メトキシ、エトキシ等）、アルキルチオ

(例えば、メチルチオ、エチルチオ等)、アルキルアミノ (例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ等)、アシルアミノ (例えば、アセチルアミノ等)、アリール (例えば、フェニル等)、アリールオキシ (例えば、フェノキシ等)、ハロゲン (フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、アルキルスルホニル (例えば、メタンスルホニル、エタンスルホニル等)、アリールスルホニル (例えば、ベンゼンスルホニル等)、シアノ、ヒドロキシアミノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル (例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル等)、アシル (例えば、アセチル、ベンゾイル等)、アラキル (例えば、ベンジル等)、メルカプト、ヒドラジノ、アミジノ、グアニジノ等が挙げられ、これらの置換基は 1 ～ 4 個の任意の位置で置換していてもよい。R<sup>1</sup>の「置換されていてもよいアルキレン」の置換基としては、特に、アルキレンが好ましい。

なお、アルキレンで置換されたアルキレンには、スピロ原子を介してアルキレンで置換されたアルキレン (例えば、2, 2-エチレントリメチレン、2, 2-トリメチレントリメチレン、2, 2-テトラメチレントリメチレン、2, 2-ペンタメチレントリメチレン等)、及び異なる位置がアルキレンで置換されたアルキレン (例えば、1, 2-テトラメチレンエチレン、1, 2-エチレントリメチレン等) が包含される。具体的には、2, 2-エチレントリメチレン、2, 2-トリメチレントリメチレン、2, 2-テトラメチレントリメチレン、2, 2-ペンタメチレントリメチレンが好ましく、特に、2, 2-エチレントリメチレン、2, 2-テトラメチレントリメチレン、2, 2-ペンタメチレントリメチレンが好ましい。

「アルキル」とは、炭素数 1 ～ 10 の直鎖状又は分枝状のアルキルを意味し、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、sec-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、i-ペンチル、neo-ペンチル、n-ヘキシル、n-ヘプチル、n-オクチル、n-ノニル、n-デシルな

どが挙げられる。特に、炭素数 1～4 の直鎖又は分枝状のアルキルが好ましく、  
具体的には、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-  
ブチル、sec-ブチル、t-ブチルが好ましい。

「アルコキシ」のアルキル部分は、上記「アルキル」と同意義であり、「アル  
5 コキシ」としては、例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポ  
キシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、sec-ブトキシ、t-ブトキシ、n-ペ  
ンチルオキシ、n-ヘキシルオキシ、n-ヘプチルオキシ、n-オクチルオキシ  
などが挙げられる。特に、炭素数 1～4 の直鎖又は分枝状のアルコキシが好まし  
く、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-  
10 -ブトキシ、sec-ブトキシ、t-ブトキシが好ましい。

「アルキルチオ」のアルキル部分は、上記「アルキル」と同意義であり、「ア  
ルキルチオ」としては、例えば、メチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオ、  
i-プロピルチオ、n-ブチルチオ、i-ブチルチオ、sec-ブチルチオ、t-  
ブチルチオ、n-ペンチルチオ、n-ヘキシルチオ等が挙げられる。特に、炭  
15 素数 1～4 の直鎖又は分枝状のアルキルチオが好ましく、メチルチオ、エチルチ  
オ、n-プロピルチオ、i-プロピルチオ、n-ブチルチオ、i-ブチルチオ、  
sec-ブチルチオ、t-ブチルチオが好ましい。

「置換されていてもよいアミノ」としては、非置換アミノ、アルキルアミノ（例  
えば、メチルアミノ、エチルアミノ、n-プロピルアミノ、i-プロピルアミノ、  
20 ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、エチルメチルアミノ、プロピルメチルアミノ）、  
アシルアミノ（例えば、アセチルアミノ、ホルミルアミノ、プロピオニルアミノ、  
ベンゾイルアミノ）、アシルアルキルアミノ（例えば、N-アセチルメチルアミ  
ノ）、アラルキルアミノ（例えば、ベンジルアミノ、1-フェニルエチルアミノ、  
2-フェニルエチルアミノ、1-フェニルプロピルアミノ、2-フェニルプロピ  
25 ルアミノ、3-フェニルプロピルアミノ、1-ナフチルメチルアミノ、2-ナフ  
チルメチルアミノ、ジベンジルアミノ等）、アルキルスルホニルアミノ（例えば、  
メタンスルホニルアミノ、エタンスルホニルアミノ等）、アルケニルオキシカル



ボニルアミノ（例えば、ビニルオキシカルボニルアミノ、アリルオキシカルボニルアミノ等）、アルコキシカルボニルアミノ（例えば、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、tert-ブトキシカルボニルアミノ等）、アルケニルアミノ（例えば、ビニルアミノ、アリルアミノ等）、アリールカルボニルアミノ（例えば、ベンゾイルアミノ等）、ヘテロアリールカルボニルアミノ（例えば、ピリジンカルボニルアミノ等）が挙げられる。

「アリール」とは、炭素数6～14の芳香族炭素環式基を意味し、例えば、フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル等が挙げられる。

10 「アラルキル」とは、上記「アルキル」に上記「アリール」が置換した基を意味し、例えば、ベンジル、フェニルエチル（例えば、1-フェニルエチル、2-フェニルエチル）、フェニルプロピル（例えば、1-フェニルプロピル、2-フェニルプロピル、3-フェニルプロピル等）、ナフチルメチル（例えば、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル等）等が挙げられる。

15 「アラルキルオキシ」のアラルキル部分は、上記「アラルキル」と同意義であり、「アラルキルオキシ」としては、例えば、ベンジルオキシ、フェニルエチルオキシ（例えば、1-フェニルエチルオキシ、2-フェニルエチルオキシ）、フェニルプロポキシ（例えば、1-フェニルプロピルオキシ、2-フェニルプロピルオキシ、3-フェニルプロピルオキシ等）、ナフチルメトキシ（例えば、1-ナフチルメトキシ、2-ナフチルメトキシ等）等が挙げられる。

20 「アラルキルチオ」のアラルキル部分は、上記「アラルキル」と同意義であり、「アラルキルチオ」としては、例えば、ベンジルチオ、フェニルエチルチオ（例えば、1-フェニルエチルチオ、2-フェニルエチルチオ）、フェニルプロピルチオ（例えば、1-フェニルプロピルチオ、2-フェニルプロピルチオ、3-フェニルプロピルチオ等）、ナフチルメチルチオ（例えば、1-ナフチルメチルチオ、2-ナフチルメチルチオ等）等が挙げられる。

「アラルキルアミノ」とは、上記「アラルキル」が1又は2個置換したアミノ

を意味し、例えば、ベンジルアミノ、フェニルエチルアミノ（例えば、1-フェニルエチルアミノ、2-フェニルエチルアミノ）、フェニルプロピルアミノ（例えば、1-フェニルプロピルアミノ、2-フェニルプロピルアミノ、3-フェニルプロピルアミノ）、ナフチルメチルアミノ（例えば、1-ナフチルメチルアミノ、2-ナフチルメチルアミノ等）、ジベンジルアミノ等が挙げられる。

「アルコキシアルキル」とは、上記「アルコキシ」で置換された上記「アルキル」を意味し、例えば、メトキシメチル、エトキシメチル、n-プロポキシメチル、1-メトキシエチル、2-メトキシエチル、1-エトキシエチル、2-エトキシエチル、1-n-プロポキシエチル、2-n-プロポキシエチル、1-メトキシ-n-プロピル、2-メトキシ-n-プロピル、3-メトキシ-n-プロピル、1-エトキシ-n-プロピル、2-エトキシ-n-プロピル、3-エトキシ-n-プロピル、1-n-プロポキシ-n-プロピル、2-n-プロポキシ-n-プロピル、3-n-プロポキシ-n-プロピル等が挙げられる。

「アルキルチオアルキル」とは、上記「アルキルチオ」で置換された上記「アルキル」を意味し、例えば、メチルチオメチル、エチルチオメチル、n-プロピルチオメチル、1-メチルチオエチル、2-メチルチオエチル、1-エチルチオエチル、2-エチルチオエチル、1-n-プロピルチオエチル、2-n-プロピルチオエチル、3-n-プロピルチオエチル、1-メチルチオ-n-プロピル、2-メチルチオ-n-プロピル、3-メチルチオ-n-プロピル、1-エチルチオ-n-プロピル、2-エチルチオ-n-プロピル、3-エチルチオ-n-プロピル、1-n-プロピルチオ-n-プロピル、2-n-プロピルチオ-n-プロピル、3-n-プロピルチオ-n-プロピル等が挙げられる。

「置換されていてもよいアミノアルキル」とは、上記「置換されていてもよいアミノ」で置換された上記「アルキル」を意味し、例えば、N-メチルアミノメチル、N-アセチルアミノメチル、N，N-ジメチルアミノメチルなどが挙げられる。

「芳香族複素環式基」とは、窒素原子、酸素原子、および／又は硫黄原子を 1 ～ 4 個含む炭素数 1 ～ 9 の芳香族複素環式基を意味し、例えば、フリル（例えば、2-フリル、3-フリル）、チエニル（例えば、2-チエニル、3-チエニル）、ピロリル（例えば、1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル）、イミダゾリル（例えば、1-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル）、ピラゾリル（例えば、1-ピラゾリル、3-ピラゾリル、4-ピラゾリル）、トリアゾリル（例えば、1, 2, 4-トリアゾール-1-イル、1, 2, 4-トリアゾール-3-イル、1, 2, 4-トリアゾール-4-イル）、テトラゾリル（例えば、1-テトラゾリル、2-テトラゾリル、5-テトラゾリル）、オキサゾリル（例えば、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル）、イソキサゾリル（例えば、3-イソキサゾリル、4-イソキサゾリル、5-イソキサゾリル）、チアゾリル（例えば、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル）、チアジアゾリル、イソチアゾリル（例えば、3-イソチアゾリル、4-イソチアゾリル、5-イソチアゾリル）、ピリジル（例えば、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル）、ピリダジニル（例えば、3-ピリダジニル、4-ピリダジニル）、ピリミジニル（例えば、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル）、フラザニル（例えば、3-フラザニル）、ピラジニル（例えば、2-ピラジニル）、オキサジアゾリル（例えば、1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル）、ベンゾフリル（例えば、2-ベンゾ[b]フリル、3-ベンゾ[b]フリル、4-ベンゾ[b]フリル、5-ベンゾ[b]フリル、6-ベンゾ[b]フリル、7-ベンゾ[b]フリル）、ベンゾチエニル（例えば、2-ベンゾ[b]チエニル、3-ベンゾ[b]チエニル、4-ベンゾ[b]チエニル、5-ベンゾ[b]チエニル、6-ベンゾ[b]チエニル、7-ベンゾ[b]チエニル）、ベンズイミダゾリル（例えば、1-ベンズイミダゾリル、2-ベンズイミダゾリル、4-ベンズイミダゾリル、5-ベンズイミダゾリル）、ジベンゾフリル、ベンゾオキサゾリル、キノキサリル（例えば、2-キノキサリニル、5-キノキサリニル、6-キノキサリニル）、シンノリニル（例えば、3-シンノリニル、4-シンノリニル、5-シンノリニル、6-シンノリニル、7-シンノリニル、8-シンノリニル）、キナゾリル（例えば、2-キナゾリニル、4-キナゾリニル、5-キナゾリニル、6-キナゾリニル、7-キナゾリニル、8-キナゾリニル、

ル)、キノリル(例えば、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、6-キノリル、7-キノリル、8-キノリル)、フタラジニル(例えば、1-フタラジニル、5-フタラジニル、6-フタラジニル)、イソキノリル(例えば、1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル、6-イソキノリル、7-イソキノリル、8-イソキノリル)、プリル、プテリジニル(例えば、2-プテリジニル、4-プテリジニル、6-プテリジニル、7-プテリジニル)、カルバゾリル、フェナントリジニル、アクリジニル(例えば、1-アクリジニル、2-アクリジニル、3-アクリジニル、4-アクリジニル、9-アクリジニル)、インドリル(例えば、1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル、4-インドリル、5-インドリル、6-インドリル、7-インドリル)、イソインドリル、ファナジニル(例えば、1-フェナジニル、2-フェナジニル)またはフェノチアジニル(例えば、1-フェノチアジニル、2-フェノチアジニル、3-フェノチアジニル、4-フェノチアジニル)等が挙げられる。

R<sup>5</sup>の芳香族複素環式基としては、特に、2-チエニルが好ましい。

Aの芳香族複素環式基としては、特に、ピリジル、キノリニル、イソキノリニルが好ましい。

「複素環式基」とは、環の構成原子として窒素原子、酸素原子及び／又は硫黄原子を1～4個含む炭素数1～14の単環又は2～3個の縮合環から誘導される基を意味し、例えば上記「芳香族複素環式基」及び下記「非芳香族複素環式基」を包含する。

「非芳香族複素環式基」とは、窒素原子、酸素原子、および／又は硫黄原子を1～4個含む炭素数1～9の非芳香環を意味し、例えば、1-ピロリニル、2-ピロリニル、3-ピロリニル、ピロリジノ、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、1-イミダゾリニル、2-イミダゾリニル、4-イミダゾリニル、1-イミダゾリジニル、2-イミダゾリジニル、4-イミダゾリジニル、1-ピラゾリニル、3-ピラゾリニル、4-ピラゾリニル、1-ピラゾリジニル、3-ピラゾリジニル、4-ピラゾリジニル、ピペリジノ、2-ピペリジル、3-ピペリジル、4-ピペリジル、ピペラジノ、2-ピペラジニル、2-モルホリニル、3-モルホリニル、モルホリノ、テトラヒドロピラニル等が挙げられる。

特に、モルホリノ、ピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノが好ましい。

「アルケニル」とは、上記「アルキル」に1個又はそれ以上の二重結合を有する炭素数2～8個の直鎖状又は分枝状のアルケニルを意味し、例えば、ビニル、  
5 1-プロペニル、アリル、イソプロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、  
2-ペンテニル、1,3-ブタジエニル、3-メチル-2-ブテニル等が挙げられる。

「アルキニル」とは、上記「アルキル」に1個又はそれ以上の三重結合を有する炭素数2～8個の直鎖状又は分枝状のアルキニルを意味し、例えば、エチニル等が挙げられる。

10 「シクロアルキル」は、炭素数3～10の環状飽和炭化水素基を意味し、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等が挙げられる。好ましくは、炭素数3～6のシクロアルキルであり、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルが挙げられる。

15 「ヘテロ原子を含んでいてもよいアルキレン」とは、1～3個のヘテロ原子を含んでいてもよい炭素数2～10の直鎖状又は分枝状のアルキレンを意味し、例えば、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、エチレンオキシエチレン等が挙げられる。特に、1  
20 個のヘテロ原子を含んでいてもよい炭素数3又は5直鎖状のアルキレンが好ましく、テトラメチレン、ペンタメチレン、エチレンオキシエチレン、エチレンアミノエチレン、エチレンチオエチレンが挙げられる。

「ハロゲン」とは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素を意味する。特に、フッ素、塩素、臭素が好ましい。

25 「アシル」とは、水素以外の基が置換したカルボニル基を意味し、例えば、アルキルカルボニル（例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、オクタノイル、ラウロイ

ル等)、アルケニルカルボニル(例えば、アクリロイル、メタアクリロイル)、シクロアルキルカルボニル(例えば、シクロプロパンカルボニル、シクロブタンカルボニル、シクロペンタンカルボニル、シクロヘキサンカルボニル等)、アリールカルボニル(ベンゾイル、ナフトイル等)、ヘテロアリールカルボニル(ピリジルカルボニル等)が挙げられる。これらの基はさらにアルキル、ハロゲン等の置換基で置換されていてもよい。例えば、アルキルが置換したアリールカルボニルとしてはトルオイル基、ハロゲンが置換したアルキルカルボニル基としてはトリフルオロアセチル基等が挙げられる。

「アルコキシカルボニル」とは、カルボニルに上記「アルコキシ」が置換した基を意味し、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、*n*-プロポキシカルボニル、*i*-プロポキシカルボニル、*n*-ブトキシカルボニル、*i*-ブトキシカルボニル、*sec*-ブトキシカルボニル、*tert*-ブトキシカルボニル、*n*-ペンチルオキシカルボニル、*n*-ヘキシルオキシカルボニル、*n*-ヘプチルオキシカルボニル、*n*-オクチルオキシカルボニル等が挙げられる。特に、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル等が好ましい。

「置換されていてもよいカルバモイル」の置換基としては、アルキル(例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル等)、アシル(例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ベンゾイル等)等が挙げられる。カルバモイル基の窒素原子が、これらの置換基でモノ置換またはジ置換されていてもよい。「置換されていてもよいカルバモイル」としては、カルバモイル、*N*-メチルカルバモイル、*N*-エチルカルバモイル等が好ましい。

「アルケニルオキシ」のアルケニル部分は、上記「アルケニル」と同意義であり、「アルケニルオキシ」としては、例えば、ビニルオキシ、1-プロペニルオキシ、2-プロペニルオキシ、1-ブテニルオキシ、2-ブテニルオキシ、3-ブテニルオキシ、1,3-ブタジエニルオキシ、3-メチル-2-ブテニルオキシ等が挙げられる。

「アルキニルオキシ」のアルキニル部分は、上記「アルキニル」と同意義であり、「アルキニルオキシ」としては、例えば、エチニルオキシ、1-プロピニルオ

キシ、2-プロピニルオキシ、1-ブチニルオキシ、2-ブチニルオキシ、3-ブチニルオキシ等が挙げられる。

「アルキルスルフィニル」のアルキル部分は、上記「アルキル」と同意義であり、「アルキルスルフィニル」としては、例えば、メタンスルフィニル、エタンスルフィニル等が挙げられる。

「アルキルスルホニル」のアルキル部分は、上記「アルキル」と同意義であり、「アルキルスルホニル」としては、例えば、メタンスルホニル、エタンスルホニル等が挙げられる。

10 「炭素環式基」とは、炭素原子及び水素原子で構成される環状の置換基を意味し、環状部分は飽和環であっても不飽和環であってもよい。例えば、上記「アリール」、上記「シクロアルキル」、下記「シクロアルケニル」等が挙げられる。なお、炭素数 3 ～ 14 の環から誘導される基が好ましい。

「シクロアルケニル」とは、上記「シクロアルキル」に 1 個またはそれ以上の二重結合を有する炭素数 3 ～ 12 個のアルケニル基を意味し、例えば、シクロプロペニル（例えば、1-シクロプロペニル）、シクロブテニル（例えば、1-シクロブテニル）、シクロペンテニル（例えば、1-シクロペンテン-1-イル、2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル）、シクロヘキセニル（例えば、1-シクロヘキセン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イル）、シクロヘプテニル（例えば、1-シクロヘプテニル）、シクロオクテニル（例えば、1-シクロオクテニル）等が挙げられる。特に、1-シクロヘキセン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イルが好ましい。

「アルケニレン」は、上記「アルキレン」に 1 個またはそれ以上の二重結合を有する炭素数 2 ～ 12 個の直鎖状または分枝状のアルケニレン基を意味し、例えば、ビニレン、プロペニレンまたはブテニレンが挙げられる。好ましくは、炭素数 2 ～ 6 個の直鎖状のアルケニレン基であり、ビニレン、プロペニレン、ブテニレン、ペンテニレン、ヘキセニレン、ブタジエニレン等である。

「アルキニレン」とは、上記「アルキレン」に1個またはそれ以上の二重結合を有する炭素数2～12個の直鎖状または分枝状のアルケニレン基を意味する。

「置換されていてもよいアルキレン」、「置換されていてもよいアラルキルオキシ」、「置換されていてもよいアラルキルチオ」、「置換されていてもよいアラルキルアミノ」、「置換されていてもよいアリール」、「置換されていてもよい芳香族複素環式基」、「置換されていてもよい複素環式基」、「置換されていてもよいアルキル」、「置換されていてもよいアルケニル」、「置換されていてもよいアルキニル」、「置換されていてもよいアルコキシアルキル」、「置換されていてもよいシクロアルキル」、「置換されていてもよい炭素環式基」、「ヘテロ原子及び／又は不飽和結合が介在していてもよい置換されていてもよいアルキル」、「ヘテロ原子及び／又は不飽和結合が介在していてもよい置換されていてもよい環」が置換基を有する場合、それぞれ同一または異なる1～4個の置換基で任意の位置が置換されていてもよい。

置換基としては、例えば、ヒドロキシ、カルボキシ、ハロゲン（フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、ハロアルキル（例えば、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CCl}_3$ 等）、ハロアルコキシ、アルキル（例えば、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル等）、アルケニル（例えば、ビニル）、ホルミル、アシル（例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル、ピバロイル、ベンゾイル、ピリジンカルボニル、シクロペンタンカルボニル、シクロヘキサンカルボニル等）、アルキニル（例えば、エチニル）、シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等）、シクロアルケニル（例えば、シクロプロペニル等）、アルコキシ（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等）、アルコキシカルボニル（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等）、ニトロ、ニトロソ、オキソ、置換されていてもよいアミノ（例えば、アミノ、アルキルアミノ（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ等）、ホルミルアミノ、アシルアミノ（例えば、アセチルアミノ、



ベンゾイルアミノ等)、アラルキルアミノ(例えば、ベンジルアミノ、トリチルアミノ)、ヒドロキシアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アルケニルオキシカルボニルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、アルケニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノ等)、アジド、アリール(例えば、フェニル等)、アリールオキシ(例えば、フェノキシ)、アラルキル(例えば、ベンジル、フェネチル、フェニルプロピル等)、アルキレンジオキシ(例えば、メチレンジオキシ)、アルキレン(例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン等)、アルケニレン(例えば、プロペニレン、ブテニレン、ブタジエニレン等)、シアノ、イソシアノ、イソシアナト、チオシアナト、イソチオシアナト、メルカプト、アルキルチオ(例えば、メチルチオ、エチルチオ等)、アルキルスルホニル(例えば、メタンスルホニル、エタンスルホニル)、アリールスルホニル(例えば、ベンゼンスルホニル等)、置換されていてもよいカルバモイル、スルファモイル、ホルミルオキシ、ハロホルミル、オキザロ、メルカプト、チオホルミル、チオカルボキシ、ジチオカルボキシ、チオカルバモイル、スルフィノ、スルフォ、スルホアミノ、ヒドラジノ、ウレイド、アミジノ、グアニジノ、アルキルスルホニルオキシ、トリアルキルシリルオキシ、ハロアルコキシカルボニルオキシ、ホルミルオキシ、アシルチオ、チオキソ、アルコキシアルコキシ、アルキルチオアルコキシ等が挙げられる。

「ハロアルキル」とは、上記「アルキル」に1以上のハロゲンが置換した基を意味し、例えば、クロロメチル、ジクロロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロエチル(例えば、1-クロロエチル、2-クロロエチル等)、ジクロロエチル(例えば、1, 1-ジクロロエチル、1, 2-ジクロロエチル、2, 2-ジクロロエチル等)等が挙げられる。

「ハロアルコキシ」とは、上記「アルコキシ」に1以上のハロゲンが置換した基を意味し、例えば、ジクロロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ等)等が挙

げられる。

「アリアルオキシ」とは、酸素原子に上記「アリアル」が置換した基を意味し、例えば、フェノキシ、ナフトキシ（例えば、1-ナフトキシ、2-ナフトキシ等）、アントリルオキシ（例えば、1-アントリルオキシ、2-アントリルオキシ等）、  
5 フェナントリルオキシ（例えば、1-フェナントリルオキシ、2-フェナントリルオキシ等）等が挙げられる。

「アルコキシアルコキシ」とは、上記「アルコキシ」で置換された上記「アルコキシ」を意味し、例えば、メトキシメトキシ、エトキシメトキシ、n-プロポキシメトキシ、イソプロポキシメトキシ、1-メトキシエトキシ、2-メトキシエトキシなどが挙げられる。  
10

「アルキルチオアルコキシ」とは、上記「アルキルチオ」で置換された上記「アルコキシ」を意味し、例えば、メチルチオメトキシ、エチルチオメトキシ、n-プロピルチオメトキシ、イソプロピルチオメトキシ、1-メチルチオエトキシ、2-メトキシエトキシなどが挙げられる。

15 R<sup>a</sup>の「置換されていてもよい炭素環式基」としては、置換されていてもよいアリアル（置換基としては、カルボキシ、置換されていてもよいアミノ、アルコキシ、アルキルチオ、アルキレンジオキシ、ハロゲン、アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン化アルキル及び／又はハロゲン化アルコキシ）、置換されていてもよいシクロアルキル（置換基としては、アリアル及び／又はヒドロキシ）、置換されていてもよいシクロアルケニル（置換基としては、アルケニレン、ヒドロキシ、  
20 アルキルスルホニルオキシ、アジド、アミノ及び／又はアシルアミノ）が好ましい。

R<sup>a</sup>の「置換されていてもよい複素環式基」としては、置換されていてもよい芳香族複素環式基（置換基としては、オキソ、ヘテロアリアル、ハロゲン、アリアル及び／又はアルキル）又は置換されていてもよい非芳香族複素環式基（置換基としては、ハロゲンで置換されていてもよいアリアル、アラルキル、アシル、アリアルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリー

ルスルホニル、アルキル及び／又はハロゲン化アルキルカルボニル)が好ましい。

「ヘテロ原子及び／又は不飽和結合が介在していてもよい環」上の好ましい置換基としては、オキソ、ヒドロキシ、アルケニレン（例えば、プロペニレン、ブテニレン、ブタジエニレン）、アシル（例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル、ピバロイル、ベンゾイル、ピリジンカルボニル、シクロペンタンカルボニル、シクロヘキサンカルボニル等）、アラルキル（例えば、ベンジル等）、アルキレン（例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン等）等が挙げられる。

$R^{13}$ の「ヘテロ原子及び／又は不飽和結合が介在していてもよいアルキル」の置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、アジド、アミノ、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキルスルホニルオキシ、アシルチオ、アシルアミノ、アリアルカルボニルアミノ、シクロアルキルカルボニルアミノ、ハロゲン化アルキルカルボニルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アリアルスルホニルアミノ、ホルミル、オキソ又はシアノが好ましい。

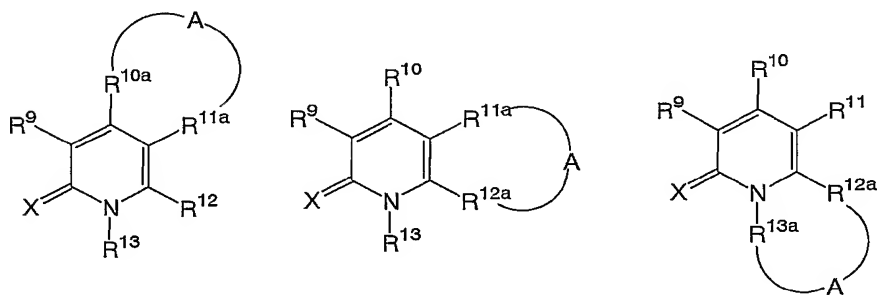
15

式(I)又は(II)で示される化合物において、 $m$ は0～2の整数を意味し、特に、 $m=0$ が好ましい。

式(III)で示される化合物において、「 $R^2$ 及び $R^3$ の組合わせ、 $R^3$ 及び $R^4$ の組合わせ、 $R^4$ 及び $R^5$ の組合わせのいずれか一つの組合わせが一緒になって、隣接する原子と共にヘテロ原子及び／又は不飽和結合が介在していてもよい置換

20

されていてもよい環を形成する」とは、具体的には以下に示す構造を意味する。



(式中、各記号は前記と同意義であり； $-R^{10a}-A-R^{11a}-$ 、 $-R^{11a}-A-$

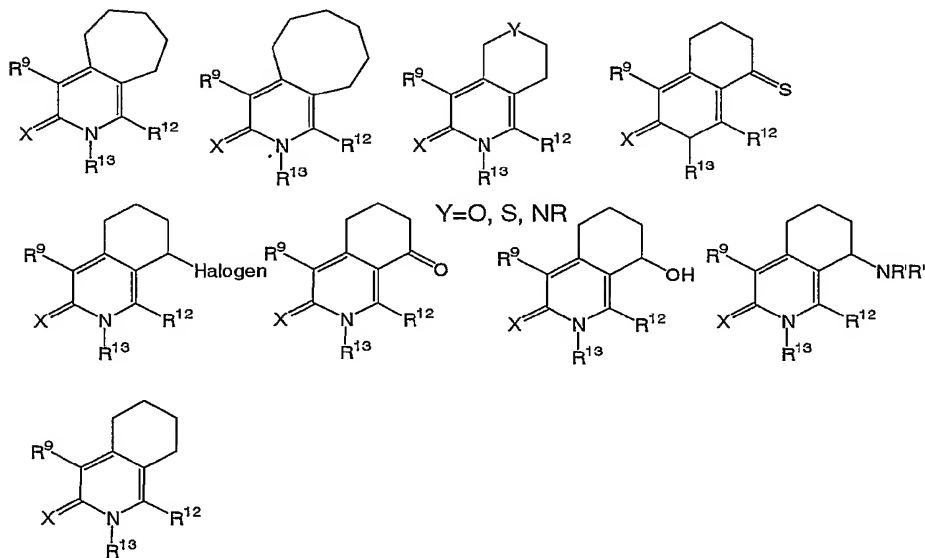
—R<sup>12a</sup>—、—R<sup>12a</sup>—A—R<sup>13a</sup>—はそれぞれ独立してヘテロ原子及び／又は不飽和結合が介在していてもよい置換されていてもよいアルキレンである。)

特に、ピリドン環と結合している原子が炭素である場合、すなわちR<sup>10a</sup>、R<sup>11a</sup>、R<sup>12a</sup>、R<sup>13a</sup>が炭素原子である場合が好ましい。なお、この炭素原子にも上述の置換基（例えば、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、オキシ、ハロゲン、アミノ等）が結合していてもよい。

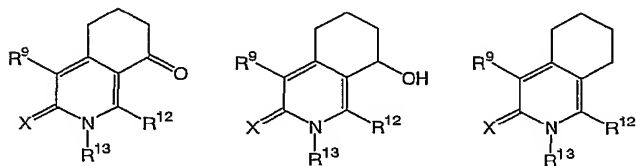
「環」は、4～12員の環を意味し、特に5～10員の環、さらには5～8員の環が好ましい。環を構成する原子としては、炭素原子、ヘテロ原子（窒素原子、硫黄原子、酸素原子）、水素原子等が挙げられる。

10

R<sup>10</sup>及びR<sup>11</sup>が一緒になって、隣接する原子と共にヘテロ原子及び／又は不飽和結合が介在していてもよい置換されていてもよい環を形成する場合、例えば、以下の化合物が挙げられる。



15 特に好ましいのは下記の化合物である。



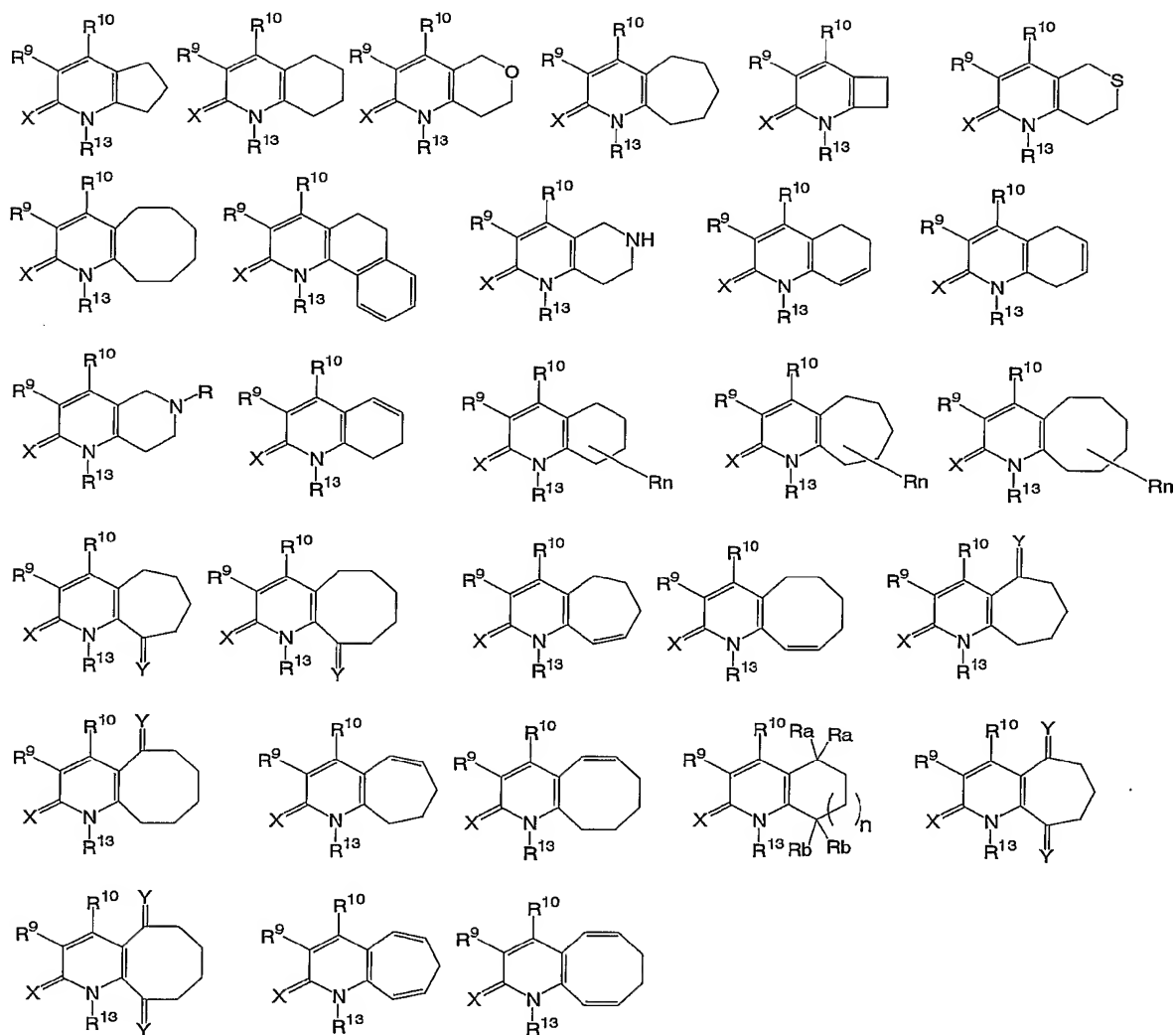
(各記号は前記と同意義；Yは酸素原子、硫黄原子又は—NR—；R、R'及び

R' ' は水素、アルキル、アラルキル等)

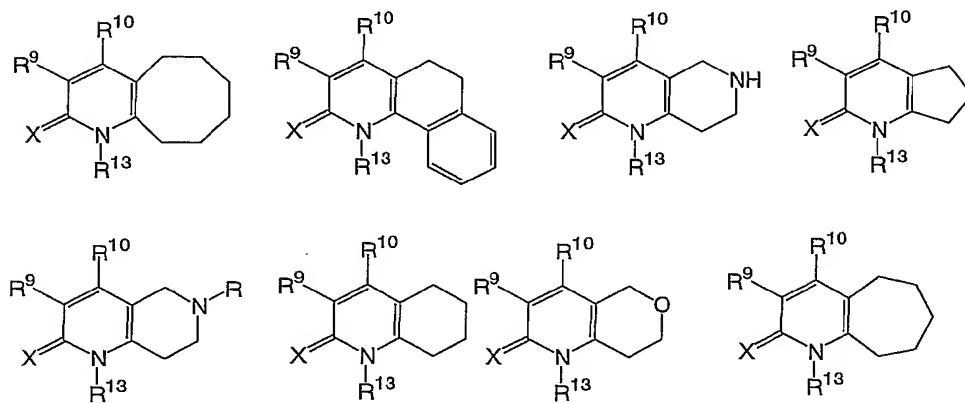
R<sup>1 1</sup> 及び R<sup>1 2</sup> が一緒になって、隣接する原子と共にヘテロ原子（特に、酸素原子、窒素原子）及び／又は不飽和結合（特に、二重結合）が介在していてもよい置換されていてもよい環を形成する場合、特に以下の化合物が好ましい。

- (1) 該環が非置換炭素環である場合、
- (2) 該環の異なる位置がアルケニレンで置換されている場合、
- (3) 該環が酸素原子又は窒素原子が介在した環である場合、
- (4) 該環が窒素原子が介在した環であり、該窒素原子が置換基（特にアルキル、アシル、アラルキル等）で置換されている場合、
- (5) 該環が非置換炭素環（但し、R<sup>1 1</sup> が置換している炭素原子と R<sup>1 2</sup> が置換している炭素原子間の結合のみが二重結合であり、他の炭素原子間の結合は単結合である）である場合、
- (6) 該環がヘテロ原子が介在した非置換の環（但し、R<sup>1 1</sup> が置換している炭素原子と R<sup>1 2</sup> が置換している炭素原子間の結合のみが二重結合であり、他の原子間の結合は単結合である）である場合。

例えば、以下の化合物が挙げられる。



特に好ましいのは下記の構造である。



(各記号は前記と同意義；Yは酸素原子又は硫黄原子；R、R a及びR bはアシ  
5 ル、アラルキル、アルキル、アルコキシ、オキシ等；nは0～5の整数)

なお、本発明には  $R^{11}$  及び  $R^{12}$  が一緒になって、隣接する原子と共に不飽和結合が介在した炭素環を形成する場合も包含される。この場合、不飽和結合としては二重結合が好ましく、 $R^{11}$  が置換している炭素原子と  $R^{12}$  が置換している炭素原子間の二重結合以外に、さらに二重結合を有する場合が好ましい。

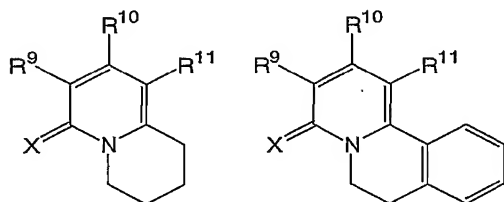
- 5  $R^{11}$  及び  $R^{12}$  が一緒になって、隣接する原子と共にベンゼン環を形成する場合も本発明に包含される。例えば、WO97/29079記載の化合物や、WO99/02499記載の化合物が挙げられる。

- 10  $R^{12}$  及び  $R^{13}$  が一緒になって、隣接する原子と共にヘテロ原子（特に、酸素原子、窒素原子）及び／又は不飽和結合（特に、二重結合）が介在していてもよい置換されていてもよい環を形成する場合、特に以下の化合物が好ましい。

（１）該環が不飽和結合（特に、二重結合）が介在していてもよい置換されていてもよい炭素環である場合、

（２）該環が非置換の場合、

- 15 （３）該環の異なる位置が置換基（特に、アルケニレン等）で置換されている場合が好ましい。例えば、以下の化合物が挙げられる。



- 20 なお、 $R^{10}$  及び  $R^{11}$  の組合わせ、 $R^{11}$  及び  $R^{12}$  の組合わせ、 $R^{12}$  及び  $R^{13}$  の組合わせのうち、 $R^{11}$  及び  $R^{12}$  の組合わせがヘテロ原子及び／又は不飽和結合が介在していてもよい置換されていてもよい環である場合が好ましい。

本発明においては、カンナビノイド受容体アゴニスト作用を有する化合物のみならず、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩、それらの溶媒和物を使用することができる。

プロドラッグとは、生理学的条件下でインビボにおいて薬学的に活性な本発明化合物となる化合物である。適当なプロドラッグ誘導体を選択する方法および製造する方法は、例えば Design of Prodrugs, Elsevier, Amsterdam 1985 に記載されている。

- 5      本発明に係る化合物のプロドラッグは、脱離基を導入することが可能な置換基（例えば、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ等）に、脱離基を導入して製造することができる。アミノ基のプロドラッグとしては、カルバメート体（例えば、メチルカルバメート、シクロプロピルメチルカルバメート、tert-ブチルカルバメート、ベンジルカルバメート等）、アミド体（例えば、ホルムアミド、アセタミド  
10      等）、N-アルキル体（例えば、N-アリルアミン、N-メトキシメチルアミン等）等が挙げられる。ヒドロキシ基のプロドラッグとしては、エーテル体（メトキシメチルエーテル、メトキシエトキシメチルエーテル等）、エステル体（例えば、アセタート、ピバロエート、ベンゾエート等）等が挙げられる。

- 製薬上許容される塩としては、塩基性塩として、例えば、ナトリウム塩、カリ  
15      ウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；アンモニウム塩；トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、エタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、プロカイン塩等の脂肪族アミン塩；N,N-ジベンジリエチレンジアミン等のアラルキルアミン塩；ピリジン塩、ピコリン塩、キノリン塩、イソキノリン  
20      塩等のヘテロ環芳香族アミン塩；テトラメチルアンモニウム塩、テトラエチルアンモニウム塩、ベンジルトリメチルアンモニウム塩、ベンジルトリエチルアンモニウム塩、ベンジルトリブチルアンモニウム塩、メチルトリオクチルアンモニウム塩、テトラブチルアンモニウム塩等の第4級アンモニウム塩；アルギニン塩、リジン塩等の塩基性アミノ酸塩等が挙げられる。酸性塩としては、例えば、塩酸塩、  
25      硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、炭酸塩、炭酸水素塩、過塩素酸塩等の無機酸塩；酢酸塩、プロピオン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩等の有機酸塩；メタンスルホン酸塩、イ



セチオン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等のスルホン酸塩；アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩等の酸性アミノ酸等が挙げられる。

溶媒和物としては、本発明化合物、そのプロドラッグ又はそれらの製薬上許容される塩の溶媒和物を意味し、例えば、一溶媒和物、二溶媒和物、一水和物、二水和物等が挙げられる。

本発明に係る抗搔痒剤は、痒みを予防又は抑制するために使用されるものである。本発明に係る抗搔痒剤により、アレルギー反応または非アレルギー反応によって発現する痒みを抑制することができる。特に、本発明に係る抗搔痒剤は、抗原により誘発される痒みの治療剤として有用であり、具体的には、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、アレルギー性結膜炎、アレルギー性鼻炎及び／又は接触性皮膚炎に由来する痒みの予防剤または治療剤として使用することができる。

更に、本発明に係る抗搔痒剤は、痒みに伴う行動、例えば、引っ掻き行動、殴打などにより、二次的に発生する疾患、例えば、白内障、網膜剥離、炎症、感染、睡眠障害などの予防剤または治療剤としても有効である。

なお、アレルギー反応とは、抗原特異的なIgEと抗原が反応して、肥満細胞、好塩基球などが活性化されて起こる反応および接触性皮膚炎などの遅延型アレルギー反応によって起こる反応を意味し、非アレルギー反応とは、IgE非依存的に、例えば、化学物質などにより肥満細胞、好塩基球などが活性化されて起こる反応を意味する。

本発明化合物を治療に用いるには、通常の経口又は非経口投与用の製剤として製剤化する。本発明化合物を含有する医薬組成物は、経口及び非経口投与のための剤形をとることができる。即ち、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤などの経口投与製剤、あるいは、静脈注射、筋肉注射、皮下注射などの注射用溶液又は懸濁液、吸入薬、点眼薬、点鼻薬、坐剤、もしくは軟膏剤などの経皮投与用製剤などの非経口投与製剤とすることもできる。

活性成分として使用する化合物のカンナビノイド受容体 1 型アゴニスト作用が弱く、カンナビノイド受容体 2 型アゴニスト作用が強い場合、いかなる製剤としても使用することができる。特に、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤などの経口投与製剤として使用することができる。なお、活性成分として使用する化合物のカンナビノイド受容体 1 型アゴニスト作用が強い場合は、局所的に投与することが好ましく、特に軟膏剤、クリーム、ローション等の製剤が好ましい。

これらの製剤は当業者既知の適当な担体、賦形剤、溶媒、基剤等を用いて製造することができる。例えば、錠剤の場合、活性成分と補助成分と一緒に圧縮又は成型する。補助成分としては、製剤的に許容される賦形剤、例えば結合剤（例えば、トウモロコシでん粉等）、充填剤（例えば、ラクトース、微結晶性セルロース等）、崩壊剤（例えば、でん粉グリコール酸ナトリウム等）又は滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム等）などが用いられる。錠剤は、適宜、コーティングしてもよい。シロップ剤、液剤、懸濁剤などの液体製剤の場合、例えば、懸濁化剤（例えば、メチルセルロース等）、乳化剤（例えば、レシチン等）、保存剤などを用いる。注射用製剤の場合、溶液、懸濁液又は油性もしくは水性乳濁液の形態のいずれでもよく、これらは懸濁安定剤又は分散剤などを含有していてもよい。吸入剤として使用する場合は吸入器に適応可能な液剤として、点眼剤として使用する場合も液剤又は懸濁化剤として用いる。

本発明化合物の投与量は、投与形態、患者の症状、年齢、体重、性別、あるいは併用される薬物（あるとすれば）などにより異なり、最終的には医師の判断に委ねられるが、経口投与の場合、体重 1 kg あたり、1 日 0.01 ~ 100 mg、好ましくは 0.01 ~ 10 mg、より好ましくは 0.1 ~ 10 mg、非経口投与の場合、体重 1 kg あたり、1 日 0.001 ~ 100 mg、好ましくは 0.001 ~ 1 mg、より好ましくは 0.01 ~ 1 mg を投与する。これを 1 ~ 4 回に分割して投与すればよい。

上記（1）又は（2）記載の化合物は、WO01/19807 記載の製造法に従って製